

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tolura 40 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 149,8 mg sorbitolu (E420) a 57 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

40 mg: bílé až skoro bílé, bikonvexní, oválné tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

#### Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární morbidity u dospělých:

- s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza ischemické choroby srdeční nebo cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních tepen) nebo
- s diabetes mellitus typu 2 s prokázaným orgánovým postižením.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### Léčba esenciální hypertenze

Obvyklá účinná dávka je 40 mg jednou denně. U některých pacientů se příznivý výsledek dostavuje již při denní dávce 20 mg. V případech, kdy se nedosáhne požadovaných hodnot krevního tlaku, lze dávku telmisartanu zvýšit až na 80 mg jednou denně. Alternativně lze telmisartan použít v kombinaci s thiazidovými diuretiky jako např. hydrochlorothiazidem, u něhož bylo prokázáno, že působí aditivně při snižování krevního tlaku pomocí telmisartanu. Pokud se uvažuje o zvyšování dávek, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech terapie (viz bod 5.1).

#### Kardiovaskulární prevence

Doporučená dávka je 80 mg jednou denně. Nejsou k dispozici údaje o tom, zda dávky telmisartanu nižší než 80 mg jsou účinné při snižování kardiovaskulární morbidity.

Při zahájení léčby telmisartanem ke snížení kardiovaskulární morbidity se doporučuje pečlivé sledování krevního tlaku. V některých případech může být nezbytné upravit léky snižující krevní tlak.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou k dispozici jen omezené zkušenosti. U těchto pacientů je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg (viz bod 4.4).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravám dávek.

### Pacienti s poruchou funkce jater

Tolura je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater by dávka neměla přesáhnout 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

### Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Tolura u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale doporučené dávkování stanovit nelze.

### Způsob podání

Telmisartan tablety se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

### *Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Telmisartan musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním (viz bod 6.6).

Tablety přípravku Tolura nelze dělit, a proto nejsou vhodné pro pacienty, kteří potřebují dávku 20 mg telmisartanu k léčbě hypertenze nebo pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo hemodialýzy. Pro tyto pacienty je k dispozici ekvivalentní léčivý přípravek se stejnou účinnou látkou.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových
- Těžká porucha funkce jater

Současné užívání přípravku Tolura s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

### Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že se telmisartan vylučuje především žlučí, nesmí být přípravek Tolura podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučovýchodů nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížená jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater by se měl přípravek Tolura podávat se zvýšenou opatrností.

### Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti.

### Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou renálních funkcí, kteří užívají přípravek Tolura, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Tolura pacientům po transplantaci ledvin.

### Intravaskulární hypovolemie

U pacientů s poklesem objemu nebo koncentrace sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení se zejména po první dávce přípravku Tolura může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním přípravku Tolura korigovat. Před podáním přípravku Tolura by mělo být korigováno snížení intravaskulárního objemu nebo deplece sodíku.

### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

### Ostatní stavy provázené stimulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

### Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. V těchto případech se proto léčba telmisartanem nedoporučuje.

### Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních vazodilatancií, je třeba věnovat zvlášť zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

### Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulínu nebo antidiabetik.

### Hyperkalémie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, může vést k hyperkalémii.

U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami, může být hyperkalémie fatální.

Před zvažováním současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalémie, které je třeba zvažovat:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let).
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, a/nebo s přípravky doplňujícími draslík. Léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalémii, jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení podmínek pro funkci ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U rizikových pacientů se doporučuje hladinu draslíku v séru pečlivě monitorovat (viz bod 4.5).

### Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 149,8 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

### Laktosa

Přípravek Tolura obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### Etnické odlišnosti

Stejně jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, také telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras, pravděpodobně v souvislosti s vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu v populaci hypertoniků černé pleti.

## Další upozornění

Analogicky jako u kterýchkoli jiných antihypertenziv může dojít při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Tak jako ostatní léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém může telmisartan vyvolat hyperkalémii (viz bod 4.4). Riziko se může zvýšit v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky, které mohou také vyvolat hyperkalémii (náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim).

Výskyt hyperkalémie závisí na přidružených rizikových faktorech. Riziko se zvyšuje v případě výše uvedených léčebných kombinací. Riziko je zvláště vysoké při kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a při kombinaci s náhražkami soli obsahující draslík. Kombinace např. s ACE inhibitory nebo s NSA představují menší riziko za předpokladu, že jsou přesně dodržována opatření při podávání.

*Současné podávání se nedoporučuje*

### Draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku, navozenou diuretiky. Draslík šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík, mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat opatrně a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

### Lithium

Při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicita, a také při současném podávání lithia a antagonistů receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud se ukáže kombinované podávání jako nezbytné, doporučuje se pečlivě monitorovat sérové hladiny lithia.

*Současné podávání vyžadující opatrnost*

### Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U určitých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

#### Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik jako je furosemid (kličkové diuretikum) a hydrochlorothiazid (thiazidové diuretikum) může vést k volumdepleci a k riziku vzniku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem.

*Současné podávání, které je nutno zvažovat*

#### Jiná antihypertenziva

Účinek telmisartanu na snížení krevního tlaku může být zvýrazněn při současném podávání jiných antihypertenziv.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin. Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencionována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

#### Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání přípravku Tolura těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie). (Viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru

těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Tolura během kojení, přípravek Tolura se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

#### Fertilita

V předklinických studiích nebyly u přípravku Tolura pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy, jako je Tolura, může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Vzácně ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) se mohou objevit závažné nežádoucí účinky včetně anafylaktické reakce a angioedému a akutní renální selhání.

V kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu obvykle srovnatelný s placebem (41,4% vs 43,9%). Výskyt nežádoucích účinků není závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů. Bezpečnostní profil telmisartanu podávaného pacientům ke snížení kardiovaskulární morbidity byl shodný s bezpečnostním profilem zjištěným u pacientů s hypertenzí.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny z kontrolovaných klinických studií u pacientů s hypertenzí a z postmarketingových sledování. Dále se vycházelo z hlášení závažných nežádoucích příhod a nežádoucích příhod vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Infekce a infestace

Méně časté: Infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy

Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí<sup>1</sup>

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anemie

Vzácné: Eosinofilie, trombocytopenie

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktická reakce, přecitlivělost



#### Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalemie  
Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

#### Psychiatrické poruchy

Méně časté: Insomnie, deprese  
Vzácné: Úzkost

#### Poruchy nervového systému

Méně časté: Synkopa  
Vzácné: Somnolence

#### Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku

#### Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Vertigo

#### Srdeční poruchy

Méně časté: Bradykardie  
Vzácné: Tachykardie

#### Cévní poruchy

Méně časté: Hypotenze<sup>2</sup>, ortostatická hypotenze

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe, kašel  
Velmi vzácné: Intersticiální plicní nemoc<sup>4</sup>

#### Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Bolesti břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení  
Vzácné: Sucho v ústech, žaludeční nevolnost, dysgeusie

#### Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy<sup>3</sup>

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka  
Vzácné: Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, kopřivka, polékový exantém, toxoalergický exantém

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: Bolesti zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie  
Vzácné: Artralgie, bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)

#### Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Poškození ledvin včetně akutního renálního selhání

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Bolesti na hrudi, astenie (slabost)  
Vzácné: Onemocnění připomínající chřipku

#### Vyšetření

Méně časté: Zvýšení hladiny kreatininu v krvi  
Vzácné: Pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatinfosfokinázy

1, 2, 3, 4: pro další popis, viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Sepse

Ve studii PRoFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nález nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

#### Hypotenze

Tento nežádoucí účinek byl hlášen jako častý u pacientů s upraveným krevním tlakem, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity nad rámec standardní péče.

#### Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

#### Intersticiální plicní nemoc

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se předávkování u člověka.

Příznaky: Nejvýznamnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie; vyskytla se také bradykardie, závrať, zvýšení sérového kreatininu a akutní renální selhání.

Terapie: Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Léčba závisí na časovém úseku, který uplynul od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a doplnit objem tekutin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II, samotní; ATC kód: C09CA07

#### Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický antagonistu receptoru angiotenzinu II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> a ostatních méně

charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u člověka téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

#### Klinická účinnost a bezpečnost:

##### Léčba esenciální hypertenze

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80%. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenolem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

##### Kardiovaskulární prevence

Klinická studie **ONTARGET** (z anglického **ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulární výsledky u 25620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro- nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli náhodně zařazeni do jedné ze 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a následně sledování po dobu průměrně 4,5 roku.

Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie - snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril.

Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7%) a ramipril (16,5%) byl podobný. Relativní riziko pro telmisartan ve srovnání s ramipilem bylo 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019, v rozpětí 1,13). Úmrtnost ze všech příčin byla u pacientů léčených

telmisartanem 11,6%, u ramiprilu 11,8%.

Telmisartan byl také podobně účinný jako ramipril, pokud se týká předem stanoveného sekundárního cílového parametru účinnosti - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08, p (non-inferiorita) = 0,0004)], které byly primárním cílovým parametrem účinnosti referenční studie HOPE (z anglického **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation), která zkoumala účinek ramiprilu ve srovnání s placebem.

Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující ACE-inhibitory, jinak byla vstupní kritéria stejná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg (n=2954) nebo placebo (n=2972), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců.

Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) - 15,7% telmisartan, 17,0% placebo s relativním rizikem 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05, p = 0,22). Telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (relativní riziko 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl méně často hlášen kašel a angioedém než u pacientů, kterým byl podáván ramipril. Naopak v případě telmisartanu byla častěji hlášena hypotenze.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramiprilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace vyšší. Navíc v této skupině došlo k významně vyššímu výskytu hyperkalémie, renálního selhání, hypotenze a synkop. U této skupiny pacientů se proto používání kombinace telmisartanu s ramiprilem nedoporučuje.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PRoFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33%) vs. pacienti léčení placebem (0,16%) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14 - 3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda

byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tolura u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

Hypotenzní účinky dvou dávek telmisartanu byly hodnoceny u 76 pacientů s hypertenzí, převážně s nadváhou ve věku 6 až 18 let (tělesná hmotnost  $\geq 20$  kg a  $\leq 120$  kg, průměrně 74,6 kg) po podání telmisartanu v dávce 1 mg/kg (n = 29 léčených pacientů) nebo 2 mg/kg (n = 31 léčených pacientů) po dobu 4 týdnů léčby. Sekundární hypertenze nebyla do hodnocení zahrnuta. U některých sledovaných pacientů byly použité dávky vyšší, než jsou doporučeny k léčbě hypertenze u dospělé populace a dosáhly denní dávky srovnatelné se 160 mg, která byla testována u dospělých pacientů. Průměrné změny systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu (primární cíl), upravené s ohledem na věkovou skupinu, byly -14,5 (1,7) mm Hg ve skupině s telmisartanem 2 mg, -9,7 (1,7) mm Hg ve skupině s telmisartanem 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mm Hg ve skupině s placebem. Upravené změny diastolického tlaku oproti výchozímu stavu byly -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg a -3,5 (2,1) mm Hg. Změna byla závislá na dávce. Údaje o bezpečnosti z této studie u pacientů ve věku 6 až 18 let jsou obecně podobné jako u dospělých. Bezpečnost dlouhodobé léčby telmisartanem u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

Zvýšení eosinofilů hlášené v této skupině pacientů nebylo u dospělých zaznamenáno. Jeho klinický význam a závažnost nejsou známy.

Tyto klinické údaje neumožňují stanovit účinnost a bezpečnost telmisartanu u pediatrické populace s hypertenzí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50%.

Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ( $AUC_{0-\infty}$ ) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). Od 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

#### Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti.

Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty  $C_{max}$  a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

#### Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5%), především na albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{dss}$ ) dosahuje přibližně 500 l.

#### Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

#### Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 h. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučovaných dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná substance. Kumulativní vylučování močí je <1% dávky. Celková plazmatická clearance

(Cl<sub>tot</sub>) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### Pediatrická populace

Farmakokinetika dvou dávek telmisartanu byla hodnocena jako sekundární cíl u pacientů s hypertenzí (n = 57) ve věku od 6 do 18 let po podání telmisartanu 1 mg/kg nebo 2 mg/kg po dobu 4 týdnů léčby. Farmakokinetické parametry zahrnovaly stanovení ustáleného stavu telmisartanu u dětí a dospívajících a hodnocení rozdílů v závislosti na věku. Přestože studie byla příliš malá pro významné posouzení farmakokinetiky u dětí mladších 12 let, výsledky jsou obecně v souladu s nálezy u dospělých a potvrzují ne-linearitu telmisartanu, zejména pro C<sub>max</sub>.

##### Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C<sub>max</sub> přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

##### Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se u starších pacientů a pacientů mladších než 65 let neliší.

##### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících hemodialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s ledvinnou nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

##### Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100%. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku.

U potkanů a psů byly rovněž pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie ledvinových juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.

Testy in vitro neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Povidon 30  
Meglumin  
Hydroxid sodný  
Monohydrát laktosy  
Sorbitol (E420)  
Magnesium-stearát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC Al blister. Jeden blister obsahuje 7 nebo 10 tablet.

Velikost balení: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 a 100 tablet v krabičce.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. června 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 19. března 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tolura 80 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 299,7 mg sorbitolu (E420) a 114 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

80 mg: bílé až skoro bílé, bikonvexní tablety tvaru tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

#### Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární morbidity u dospělých:

- s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza ischemické choroby srdeční nebo cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních tepen) nebo
- s diabetes mellitus typu 2 s prokázaným orgánovým postižením.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### Léčba esenciální hypertenze

Obvyklá účinná dávka je 40 mg jednou denně. U některých pacientů se příznivý výsledek dostavuje již při denní dávce 20 mg. V případech, kdy se nedosáhne požadovaných hodnot krevního tlaku, lze dávku telmisartanu zvýšit až na 80 mg jednou denně. Alternativně lze telmisartan použít v kombinaci s thiazidovými diuretiky jako např. hydrochlorothiazidem, u něhož bylo prokázáno, že působí aditivně při snižování krevního tlaku pomocí telmisartanu. Pokud se uvažuje o zvyšování dávek, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech terapie (viz bod 5.1).

#### Kardiovaskulární prevence

Doporučená dávka je 80 mg jednou denně. Nejsou k dispozici údaje o tom, zda dávky telmisartanu nižší než 80 mg jsou účinné při snižování kardiovaskulární morbidity.

Při zahájení léčby telmisartanem ke snížení kardiovaskulární morbidity se doporučuje pečlivé sledování krevního tlaku. V některých případech může být nezbytné upravit léky snižující krevní tlak.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou k dispozici jen omezené zkušenosti. U těchto pacientů je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg (viz bod 4.4).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravám dávek.

### Pacienti s poruchou funkce jater

Tolura je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater by dávka neměla přesáhnout 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

### Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Tolura u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale doporučené dávkování stanovit nelze.

### Způsob podání

Telmisartan tablety se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

### *Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Telmisartan musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním (viz bod 6.6).

Tablety přípravku Tolura nelze dělit, a proto nejsou vhodné pro pacienty, kteří potřebují dávku 20 mg telmisartanu k léčbě hypertenze nebo pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo hemodialýzy. Pro tyto pacienty je k dispozici ekvivalentní léčivý přípravek se stejnou účinnou látkou.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových
- Těžká porucha funkce jater

Současné užívání přípravku Tolura s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

### Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že se telmisartan vylučuje především žlučí, nesmí být přípravek Tolura podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučovýchodů nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížená jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater by se měl přípravek Tolura podávat se zvýšenou opatrností.

### Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti.

### Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou renálních funkcí, kteří užívají přípravek Tolura, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Tolura pacientům po transplantaci ledvin.

### Intravaskulární hypovolemie

U pacientů s poklesem objemu nebo koncentrace sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení se zejména po první dávce přípravku Tolura může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním přípravku Tolura korigovat. Před podáním přípravku Tolura by mělo být korigováno snížení intravaskulárního objemu nebo deplece sodíku.

### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

### Ostatní stavy provázené stimulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

### Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. V těchto případech se proto léčba telmisartanem nedoporučuje.

### Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních vazodilatancí, je třeba věnovat zvlášť zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

### Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulinu nebo antidiabetik.

### Hyperkalémie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, může vést k hyperkalémii.

U starších pacientů, u pacientů s poškozením funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami, může být hyperkalemie fatální.

Před zvažováním současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalémie, které je třeba zvažovat:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let).
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, a/nebo s přípravky doplňujícími draslík. Léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalémii, jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení podmínek pro funkci ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U rizikových pacientů se doporučuje hladinu draslíku v séru pečlivě monitorovat (viz bod 4.5).

### Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 299,7 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

### Laktosa

Přípravek Tolura obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### Etnické odlišnosti

Stejně jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, také telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras, pravděpodobně v souvislosti s vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu v populaci hypertoniků černé pleti.

## Další upozornění

Analogicky jako u kterýchkoli jiných antihypertenziv může dojít při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Tak jako ostatní léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém může telmisartan vyvolat hyperkalémii (viz bod 4.4). Riziko se může zvýšit v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky, které mohou také vyvolat hyperkalémii (náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim).

Výskyt hyperkalémie závisí na přidružených rizikových faktorech. Riziko se zvyšuje v případě výše uvedených léčebných kombinací. Riziko je zvláště vysoké při kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a při kombinaci s náhražkami soli obsahující draslík. Kombinace např. s ACE inhibitory nebo s NSA představují menší riziko za předpokladu, že jsou přesně dodržována opatření při podávání.

*Současné podávání se nedoporučuje*

### Draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku, navozenou diuretiky. Draslík šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík, mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat opatrně a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

### Lithium

Při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicita, a také při současném podávání lithia a antagonistů receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud se ukáže kombinované podávání jako nezbytné, doporučuje se pečlivě monitorovat sérové hladiny lithia.

*Současné podávání vyžadující opatrnost*

### Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U určitých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

#### Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik jako je furosemid (kličkové diuretikum) a hydrochlorothiazid (thiazidové diuretikum) může vést k volumdepleci a k riziku vzniku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem.

*Současné podávání, které je nutno zvažovat*

#### Jiná antihypertenziva

Účinek telmisartanu na snížení krevního tlaku může být zvýrazněn při současném podávání jiných antihypertenziv.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin. Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencionována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

#### Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání přípravku Tolura těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie). (Viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru

těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Tolura během kojení, přípravek Tolura se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

#### Fertilita

V předklinických studiích nebyly u přípravku Tolura pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je však třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy, jako je Tolura, může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Vzácně ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) se mohou objevit závažné nežádoucí účinky včetně anafylaktické reakce a angioedému a akutní renální selhání.

V kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu obvykle srovnatelný s placebem (41,4% vs 43,9%). Výskyt nežádoucích účinků není závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů. Bezpečnostní profil telmisartanu podávaného pacientům ke snížení kardiovaskulární morbidity byl shodný s bezpečnostním profilem zjištěným u pacientů s hypertenzí.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny z kontrolovaných klinických studií u pacientů s hypertenzí a z postmarketingových sledování. Dále se vycházelo z hlášení závažných nežádoucích příhod a nežádoucích příhod vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/1000$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Infekce a infestace

Méně časté: Infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy

Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí<sup>1</sup>

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anemie

Vzácné: Eosinofilie, trombocytopenie

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktická reakce, přecitlivělost

#### Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalemie  
Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

#### Psychiatrické poruchy

Méně časté: Insomnie, deprese  
Vzácné: Úzkost

#### Poruchy nervového systému

Méně časté: Synkopa  
Vzácné: Somnolence

#### Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku

#### Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Vertigo

#### Srdeční poruchy

Méně časté: Bradykardie  
Vzácné: Tachykardie

#### Cévní poruchy

Méně časté: Hypotenze<sup>2</sup>, ortostatická hypotenze

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe, kašel  
Velmi vzácné: Intersticiální plicní nemoc<sup>4</sup>

#### Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Bolesti břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení  
Vzácné: Sucho v ústech, žaludeční nevolnost, dysgeusie

#### Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy<sup>3</sup>

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka  
Vzácné: Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, kopřivka, polékový exantém, toxoalergický exantém

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: Bolesti zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie  
Vzácné: Artralgie, bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)

#### Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Poškození ledvin včetně akutního renálního selhání

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Bolesti na hrudi, astenie (slabost)  
Vzácné: Onemocnění připomínající chřipku

#### Vyšetření

Méně časté: Zvýšení hladiny kreatininu v krvi  
Vzácné: Pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatinfosfokinázy



1, 2, 3, 4: pro další popis, viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Sepse

Ve studii PROfESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nález nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

#### Hypotenze

Tento nežádoucí účinek byl hlášen jako častý u pacientů s upraveným krevním tlakem, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity nad rámec standardní péče.

#### Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

#### Intersticiální plicní nemoc

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se předávkování u člověka.

Příznaky: Nejvýznamnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie; vyskytla se také bradykardie, závrať, zvýšení sérového kreatininu a akutní renální selhání.

Terapie: Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Léčba závisí na časovém úseku, který uplynul od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a doplnit objem tekutin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II, samotní; ATC kód: C09CA07

#### Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický antagonistu receptoru angiotenzinu II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> a ostatních méně

charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u člověka téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Léčba esenciální hypertenze

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80%. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávacích telmisartan s amlodipinem, atenolem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

V klinických studiích přímo srovnávacích dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

#### Kardiovaskulární prevence

Klinická studie **ONTARGET** (z anglického **ON**going Telmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulární výsledky u 25620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro- nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli náhodně zařazeni do jedné ze 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a následně sledováni po dobu průměrně 4,5 roku.

Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie - snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril.

Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7%) a ramipril (16,5%) byl podobný. Relativní riziko pro telmisartan ve srovnání s ramipilem bylo 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019, v rozpětí 1,13). Úmrtnost ze všech příčin byla u pacientů léčených

telmisartanem 11,6%, u ramiprilu 11,8%.

Telmisartan byl také podobně účinný jako ramipril, pokud se týká předem stanoveného sekundárního cílového parametru účinnosti - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08, p (non-inferiorita) = 0,0004)], které byly primárním cílovým parametrem účinnosti referenční studie HOPE (z anglického **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation), která zkoumala účinek ramiprilu ve srovnání s placebem.

Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující ACE-inhibitory, jinak byla vstupní kritéria stejná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg (n=2954) nebo placebo (n=2972), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců.

Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) - 15,7% telmisartan, 17,0% placebo s relativním rizikem 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05, p = 0,22). Telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (relativní riziko 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl méně často hlášen kašel a angioedém než u pacientů, kterým byl podáván ramipril. Naopak v případě telmisartanu byla častěji hlášena hypotenze.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramiprilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace vyšší. Navíc v této skupině došlo k významně vyššímu výskytu hyperkalémie, renálního selhání, hypotenze a synkop. U této skupiny pacientů se proto používání kombinace telmisartanu s ramiprilem nedoporučuje.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PRoFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33%) vs. pacienti léčení placebem (0,16%) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14 - 3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda

byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tolura u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

Hypotenzní účinky dvou dávek telmisartanu byly hodnoceny u 76 pacientů s hypertenzí, převážně s nadváhou ve věku 6 až 18 let (tělesná hmotnost  $\geq 20$  kg a  $\leq 120$  kg, průměrně 74,6 kg) po podání telmisartanu v dávce 1 mg/kg (n = 29 léčených pacientů) nebo 2 mg/kg (n = 31 léčených pacientů) po dobu 4 týdnů léčby. Sekundární hypertenze nebyla do hodnocení zahrnuta. U některých sledovaných pacientů byly použité dávky vyšší než jsou doporučené k léčbě hypertenze u dospělé populace a dosáhly denní dávky srovnatelné se 160 mg, která byla testována u dospělých pacientů. Průměrné změny systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu (primární cíl), upravené s ohledem na věkovou skupinu, byly -14,5 (1,7) mm Hg ve skupině s telmisartanem 2 mg, -9,7 (1,7) mm Hg ve skupině s telmisartanem 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mm Hg ve skupině s placebem. Upravené změny diastolického tlaku oproti výchozímu stavu byly -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg a -3,5 (2,1) mm Hg. Změna byla závislá na dávce. Údaje o bezpečnosti z této studie u pacientů ve věku 6 až 18 let jsou obecně podobné jako u dospělých. Bezpečnost dlouhodobé léčby telmisartanem u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

Zvýšení eosinofilů hlášené v této skupině pacientů nebylo u dospělých zaznamenáno. Jeho klinický význam a závažnost nejsou známy.

Tyto klinické údaje neumožňují stanovit účinnost a bezpečnost telmisartanu u pediatrické populace s hypertenzí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50%.

Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ( $AUC_{0-\infty}$ ) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). Od 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

### Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti.

Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty  $C_{max}$  a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

### Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5%), především na albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{dss}$ ) dosahuje přibližně 500 l.

### Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

### Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 h. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučovaných dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná substance. Kumulativní vylučování močí je <1% dávky. Celková plazmatická clearance

(Cl<sub>tot</sub>) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### Pediatrická populace

Farmakokinetika dvou dávek telmisartanu byla hodnocena jako sekundární cíl u pacientů s hypertenzí (n = 57) ve věku od 6 do 18 let po podání telmisartanu 1 mg/kg nebo 2 mg/kg po dobu 4 týdnů léčby. Farmakokinetické parametry zahrnovaly stanovení ustáleného stavu telmisartanu u dětí a dospívajících a hodnocení rozdílů v závislosti na věku. Přestože studie byla příliš malá pro významné posouzení farmakokinetiky u dětí mladších 12 let, výsledky jsou obecně v souladu s nálezy u dospělých a potvrzují ne-linearitu telmisartanu, zejména pro C<sub>max</sub>.

##### Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C<sub>max</sub> přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

##### Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se u starších pacientů a pacientů mladších než 65 let neliší.

##### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících hemodialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s ledvinovou nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

##### Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100%. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku.

U potkanů a psů byly rovněž pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie ledvinových juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.

Testy in vitro neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Povidon 30  
Meglumin  
Hydroxid sodný  
Monohydrát laktosy  
Sorbitol (E420)  
Magnesium-stearát

## **6.2 Inkompatibilita**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC Al blister. Jeden blister obsahuje 7 nebo 10 tablet.

Velikost balení: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 a 100 tablet v krabičce.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. června 2010  
Datum posledního prodloužení registrace: 19. března 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURs)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tolura 40 mg tablety

telmisartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy a sorbitol (E420). Další informace získáte v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tableta

14 tablet

28 tablet

30 tablet

56 tablet

84 tablet

90 tablet

98 tablet

100 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

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

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

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

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

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

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

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tolura 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR /OPA/Al/PVC Al**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tolura 40 mg tablety

telmisartanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pouze na blistrech obsahujících 7 tablet

Po

Út

St

Čt

Pá

So

Ne

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tolura 80 mg tablety

telmisartanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy a sorbitol (E420). Další informace získáte v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tableta

14 tablet

28 tablet

30 tablet

56 tablet

84 tablet

90 tablet

98 tablet

100 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

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

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

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

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

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

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

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tolura 80 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR /OPA/Al/PVC Al**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tolura 80 mg tablety

telmisartanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pouze na blistrech obsahujících 7 tablet

Po

Út

St

Čt

Pá

So

Ne

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tolura 40 mg tablety telmisartanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tolura a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tolura užívat
3. Jak se přípravek Tolura užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tolura uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Tolura a k čemu se používá

Přípravek Tolura patří ke skupině léků, které jsou známy jako blokátory (antagonisté) receptoru angiotenzinu II. Angiotenzin II je látka, která vzniká v těle. Jejím účinkem dochází ke zúžení cév, čímž se zvyšuje krevní tlak. Tolura blokuje účinek angiotenzinu II, takže dochází k roztažení cév a tím ke snížení krevního tlaku.

**Přípravek Tolura se užívá k léčbě esenciální hypertenze (vysoký krevní tlak) u dospělých.** „Esenciální“ znamená, že vysoký krevní tlak není způsoben žádnými jinými okolnostmi.

Pokud není vysoký krevní tlak léčen, může poškozovat krevní cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě, nebo ke slepotě. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

**Přípravek Tolura se také používá** u dospělých pacientů ke snížení výskytu srdečně-cévních příhod (např. srdeční infarkt nebo cévní mozková příhoda), kterými jsou ohroženi pacienti s nedostatečným krevním zásobením srdce nebo dolních končetin, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu nebo vysoce rizikovní pacienti s cukrovkou. Lékař Vám sdělí, zda máte vysoké riziko těchto příhod.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tolura užívat

##### Neužívejte přípravek Tolura

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste více než 3 měsíce těhotná. (také je lepší vyhnout se přípravku Tolura v časném těhotenství – viz bod Těhotenství).
- jestliže máte těžké jaterní onemocnění, jako je cholestáza nebo obstrukce žlučových cest (problémy s odváděním žluči z jater a ze žlučníku) nebo jakýkoliv jiné těžké jaterní onemocnění.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke

snižení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi před tím, než začnete přípravek Tolura užívat.

### **Upozornění a opatření**

Oznamte svému lékaři, jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo prodělaná transplantace ledvin.
- Stenóza renální artérie (zúžení tepny, která přivádí krev do jedné nebo do obou ledvin).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteron (zadržování vody a solí v těle spolu s kolísáním různých krevních minerálů).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle, způsobeným močopudnou (diuretickou) terapií (tj. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem solí, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka.

Před užitím přípravku Tolura se poradte se svým lékařem:

- jestliže užíváte digoxin.
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
  - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
  - aliskiren.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Tolura se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud se užívá v tomto období (viz bod Těhotenství).

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Tolura.

Tolura může být méně účinný při snižování krevního tlaku u pacientů černošské rasy.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Tolura“.

### **Děti a dospívající**

Použití přípravku Tolura u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a Tolura**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. To se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Tolura:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík,

draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“), ACE inhibitory, blokátory receptoru angiotenzinu II, NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.

- Diuretika (močopudné léky, „tablety na odvodnění“) mohou vést k nadměrným ztrátám vody z těla a k nízkému krevnímu tlaku (hypotenzi), zejména jsou-li užívány ve vysokých dávkách současně s přípravkem Tolura.
- Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Tolura“ a „Upozornění a opatření“).
- Digoxin.

Účinek přípravku Tolura může být oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Tolura může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a krevní tlak snižují, nebo léků, které mají potenciál krevní tlak snižovat (např. baklofen, amifostin). Krevní tlak může být dále snížen alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Můžete to pocítit jako závrať, když vstanete. Pokud potřebujete upravit dávku jiných léků, když užíváte přípravek Tolura, musíte se poradit s lékařem.

### **Těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Tolura dříve než otěhotníte nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Tolura. Tolura se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

#### Kojení

Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Tolura se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Někteří lidé mohou při užívání přípravku Tolura cítit závrať nebo únavu. Pokud pocítíte závrať nebo únavu, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

#### **Tolura obsahuje laktosu a sorbitol (E420).**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 149,8 mg sorbitolu v jedné tabletě. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užitete (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

### **3. Jak se přípravek Tolura užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Tolura je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Můžete přípravek Tolura užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít

vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem. Pokud Vám lékař neřekne jinak, je důležité, abyste užívali přípravek Tolura každý den. Pokud se domníváte, že je účinek přípravku Tolura příliš silný nebo slabý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě vysokého krevního tlaku je obvyklá dávka přípravku Tolura pro většinu pacientů jedna 40 mg tableta jednou denně, která Váš krevní tlak udržuje pod kontrolou 24 hodin. V některých případech však lékař může doporučit snížení dávky na 20 mg, nebo naopak zvýšení dávky na 80 mg. Tablety přípravku Tolura nelze rozdělit, a proto nejsou vhodné pro pacienty, kteří vyžadují dávku 20 mg telmisartanu. Pro tyto pacienty je k dispozici ekvivalentní léčivý přípravek se stejnou účinnou látkou. Alternativně lze přípravek Tolura užívat v kombinaci s diuretiky („tablety na odvodnění“) jako hydrochlorothiazid, u něhož bylo prokázáno, že zesiluje účinek přípravku Tolura na snížení krevního tlaku.

Ke snížení výskytu srdečně-cévních příhod je obvyklá dávka přípravku Tolura jedna tableta 80 mg jednou denně. Při zahájení preventivní léčby přípravkem Tolura 80 mg by měl být často měřen krevní tlak.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout 40 mg jednou denně.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Tolura, než jste měl(a)**

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, poraďte se ihned se svým lékařem, lékárníkem, nebo na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tolura**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Tolura, nedělejte si starosti. Vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:**

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse\* (často nazývaná „otrava krve“, je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí.

#### **Možné nežádoucí účinky přípravku Tolura:**

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):

Nízký krevní tlak (hypotenze) u pacientů užívajících přípravek ke snížení výskytu srdečně-cévních příhod.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších nosních dutin - sinusitida, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anemie), vysoká hladina

draslíku, potíže s usínáním, pocity smutku (deprese), mdloba (synkopa), pocit točení hlavy (závrat), zpomalení srdeční činnosti (bradykardie), nízký krevní tlak (hypotenze) u pacientů léčených pro vysoký krevní tlak, závrat po postavení (ortostatická hypotenze), krátký dech (dušnost), kašel, bolesti břicha, průjem, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), otok, zvracení, svědění, zvýšené pocení, poléková vyrážka, bolesti zad, svalové křeče, bolesti svalů (myalgie), zhoršení funkce ledvin včetně náhlého selhání ledvin, bolesti na hrudi, pocity slabosti a zvýšená hladina kreatininu v krvi.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Sepse\* (často nazývaná „otrava krve“, je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla, která může vést k úmrtí), zvýšení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie), závažné alergické reakce (anafylaktická reakce), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dechem, sípání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), pocity úzkosti, ospalost, poruchy zraku, zrychlená srdeční činnost (tachykardie), sucho v ústech, žaludeční nevolnost, poruchy vnímání chuti (dysgeusie), abnormální funkce jater (tento nežádoucí účinek se vyskytuje s větší pravděpodobností u japonských pacientů), náhlý otok kůže a sliznic (angioedém), ekzém (porucha kůže), zarudnutí kůže, kopřivka (urticaria), závažná poléková vyrážka, bolesti kloubů (artralgie), bolesti končetin, bolesti šlach, onemocnění připomínající chřipku, pokles hemoglobinu (krevní bílkovina), zvýšená hladina kyseliny močové, jaterních enzymů nebo kreatinfosfokinázy v krvi.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Progresivní zjizvení plicní tkáně (intersticiální plicní nemoc)\*\*.

\* Příhoda se mohla stát náhodně nebo mohla souviset s dosud neznámým mechanismem.

\*\* Případy progresivního zjizvení plicní tkáně byly hlášeny během podávání telmisartanu. Nicméně není známo, zda telmisartan byl jeho příčinou.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Tolura uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“ a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Tolura obsahuje**

- Léčivou látkou je telmisartanum. Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg.
- Pomocnými látkami jsou povidon, meglumin, hydroxid sodný, monohydrát laktosy, sorbitol



(E420) a magnesium-stearát. Viz bod 2: „Tolura obsahuje laktosu a sorbitol (E420).“

### **Jak přípravek Tolura vypadá a co obsahuje toto balení**

Tolura 40 mg: bílé až skoro bílé, bikonvexní, oválné tablety.

Přípravek Tolura je dostupný v blistrech obsahujících 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 a 100 tablet.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobci**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Tolura 80 mg tablety** telmisartanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Tolura a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tolura užívat
3. Jak se přípravek Tolura užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tolura uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Tolura a k čemu se používá**

Přípravek Tolura patří ke skupině léků, které jsou známy jako blokátory (antagonisté) receptoru angiotenzinu II. Angiotenzin II je látka, která vzniká v těle. Jejím účinkem dochází ke zúžení cév, čímž se zvyšuje krevní tlak. Tolura blokuje účinek angiotenzinu II, takže dochází k roztažení cév a tím ke snížení krevního tlaku.

**Přípravek Tolura se užívá k léčbě esenciální hypertenze (vysoký krevní tlak) u dospělých.** „Esenciální“ znamená, že vysoký krevní tlak není způsoben žádnými jinými okolnostmi.

Pokud není vysoký krevní tlak léčen, může poškozovat krevní cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě, nebo ke slepotě. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

**Přípravek Tolura se také používá** u dospělých pacientů ke snížení výskytu srdečně-cévních příhod (např. srdeční infarkt nebo cévní mozková příhoda), kterými jsou ohroženi pacienti s nedostatečným krevním zásobením srdce nebo dolních končetin, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu nebo vysoce riziková pacientů s cukrovkou. Lékař Vám sdělí, zda máte vysoké riziko těchto příhod.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tolura užívat**

##### **Neužívejte přípravek Tolura**

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste více než 3 měsíce těhotná. (také je lepší vyhnout se přípravku Tolura v časném těhotenství – viz bod Těhotenství).
- jestliže máte těžké jaterní onemocnění, jako je cholestáza nebo obstrukce žlučových cest (problémy s odváděním žluči z jater a ze žlučníku) nebo jakékoliv jiné těžké jaterní onemocnění.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke

snižení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi před tím, než začnete přípravek Tolura užívat.

### **Upozornění a opatření**

Oznamte svému lékaři, jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo prodělaná transplantace ledvin.
- Stenóza renální artérie (zúžení tepny, která přivádí krev do jedné nebo do obou ledvin).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteron (zadržování vody a solí v těle spolu s kolísáním různých krevních minerálů).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle, způsobeným močopudnou (diuretickou) terapií (tj. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem solí, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka.

Před užitím přípravku Tolura se poradte se svým lékařem:

- jestliže užíváte digoxin.
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
  - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
  - aliskiren.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Tolura se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud se užívá v tomto období (viz bod Těhotenství).

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Tolura.

Tolura může být méně účinný při snižování krevního tlaku u pacientů černošské rasy.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Tolura“.

### **Děti a dospívající**

Použití přípravku Tolura u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a Tolura**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. To se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Tolura:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík,

draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“), ACE inhibitory, blokátory receptoru angiotenzinu II, NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.

- Diuretika (močopudné léky, „tablety na odvodnění“) mohou vést k nadměrným ztrátám vody z těla a k nízkému krevnímu tlaku (hypotenzi), zejména jsou-li užívány ve vysokých dávkách současně s přípravkem Tolura.
- Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Tolura“ a „Upozornění a opatření“).
- Digoxin.

Účinek přípravku Tolura může být oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Tolura může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a krevní tlak snižují, nebo léků, které mají potenciál krevní tlak snižovat (např. baklofen, amifostin). Krevní tlak může být dále snížen alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Můžete to pocítit jako závrať, když vstanete. Pokud potřebujete upravit dávku jiných léků, když užíváte přípravek Tolura, musíte se poradit s lékařem.

### **Těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Tolura dříve než otěhotníte nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Tolura. Tolura se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

#### Kojení

Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Tolura se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Někteří lidé mohou při užívání přípravku Tolura cítit závrať nebo únavu. Pokud pocítíte závrať nebo únavu, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

### **Tolura obsahuje laktosu a sorbitol (E420).**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento přípravek obsahuje 299,7 mg sorbitolu v jedné tabletě. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

### **3. Jak se přípravek Tolura užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Tolura je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Můžete přípravek Tolura užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít

vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem. Pokud Vám lékař neřekne jinak, je důležité, abyste užívali přípravek Tolura každý den. Pokud se domníváte, že je účinek přípravku Tolura příliš silný nebo slabý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě vysokého krevního tlaku je obvyklá dávka přípravku Tolura pro většinu pacientů jedna 40 mg tableta jednou denně, která Váš krevní tlak udržuje pod kontrolou 24 hodin. V některých případech však lékař může doporučit snížení dávky na 20 mg, nebo naopak zvýšení dávky na 80 mg. Tablety přípravku Tolura nelze rozdělit, a proto nejsou vhodné pro pacienty, kteří vyžadují dávku 20 mg telmisartanu. Pro tyto pacienty je k dispozici ekvivalentní léčivý přípravek se stejnou účinnou látkou. Alternativně lze přípravek Tolura užívat v kombinaci s diuretiky („tablety na odvodnění“) jako hydrochlorothiazid, u něhož bylo prokázáno, že zesiluje účinek přípravku Tolura na snížení krevního tlaku.

Ke snížení výskytu srdečně-cévních příhod je obvyklá dávka přípravku Tolura jedna tableta 80 mg jednou denně. Při zahájení preventivní léčby přípravkem Tolura 80 mg by měl být často měřen krevní tlak.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout 40 mg jednou denně.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Tolura, než jste měl(a)**

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, poraďte se ihned se svým lékařem, lékárníkem, nebo na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tolura**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Tolura, nedělejte si starosti. Vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:**

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse\* (často nazývaná „otrava krve“, je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí.

#### **Možné nežádoucí účinky přípravku Tolura:**

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):

Nízký krevní tlak (hypotenze) u pacientů užívajících Tolura ke snížení výskytu srdečně-cévních příhod.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších nosních dutin - sinusitida, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anemie), vysoká hladina draslíku, potíže s usínáním, pocity smutku (deprese), mdloba (synkopa), pocit točení hlavy (závrat'),

zpomalení srdeční činnosti (bradykardie), nízký krevní tlak (hypotenze) u pacientů léčených pro vysoký krevní tlak, závrať po postavení (ortostatická hypotenze), krátký dech (dušnost), kašel, bolesti břicha, průjem, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), otok, zvracení, svědění, zvýšené pocení, poléková vyrážka, bolesti zad, svalové křeče, bolesti svalů (myalgie), zhoršení funkce ledvin včetně náhlého selhání ledvin, bolesti na hrudi, pocity slabosti a zvýšená hladina kreatininu v krvi.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Sepse\* (často nazývaná „otrava krve“, je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla, která může vést k úmrtí), zvýšení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie), závažné alergické reakce (anafylaktická reakce), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dechem, sípání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), pocity úzkosti, ospalost, poruchy zraku, zrychlená srdeční činnost (tachykardie), sucho v ústech, žaludeční nevolnost, poruchy vnímání chuti (dysgeusie), abnormální funkce jater (tento nežádoucí účinek se vyskytuje s větší pravděpodobností u japonských pacientů), náhlý otok kůže a sliznic (angioedém), ekzém (porucha kůže), zarudnutí kůže, kopřivka (urticaria), závažná poléková vyrážka, bolesti kloubů (artralgie), bolesti končetin, bolesti šlach, onemocnění připomínající chřipku, pokles hemoglobinu (krevní bílkovina), zvýšená hladina kyseliny močové, jaterních enzymů nebo kreatinfosfokinázy v krvi.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Progresivní zjizvení plicní tkáně (intersticiální plicní nemoc)\*\*.

\* Příhoda se mohla stát náhodně nebo mohla souviset s dosud neznámým mechanismem.

\*\* Případy progresivního zjizvení plicní tkáně byly hlášeny během podávání telmisartanu. Nicméně není známo, zda telmisartan byl jeho příčinou.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Tolura uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“ a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Tolura obsahuje**

- Léčivou látkou je telmisartanum. Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.
- Pomocnými látkami jsou povidon, meglumin, hydroxid sodný, monohydrát laktosu, sorbitol (E420) a magnesium-stearát. Viz bod 2: „Tolura obsahuje laktosu a sorbitol (E420).“

## **Jak přípravek Tolura vypadá a co obsahuje toto balení**

Tolura 80 mg: bílé až skoro bílé, bikonvexní tablety tvaru tobolky.

Přípravek Tolura je dostupný v blistrech obsahujících 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 a 100 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

## **Výrobci**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.