PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete
Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna tableta 40 mg/12,5 mg sadrži 57 mg laktoze (u obliku hidrata) i 147,04 mg sorbitola (E420).

Jedna tableta 80 mg/12,5 mg sadrži 114 mg laktoze (u obliku hidrata) i 294,08 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete
Dvoslojna, bikonveksna, ovalna tableta, bijela do gotovo bijela ili ružičasto-bijela na jednoj strani te ružičasto mramorirana na suprotnoj strani, veličine 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete
Dvoslojna, bikonveksna, ovalna tableta, bijela do gotovo bijela ili ružičasto-bijela na jednoj strani te ružičasto mramorirana na suprotnoj strani, veličine 18 mm x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Tolucombi kombinacija fiksne doze (40 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida i 80 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida) indicirana je kod odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kombinacija fiksne doze namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksnih doza. Kada je to klinički odgovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira telmisartanom od 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak

adekvatno ne kontrolira telmisartanom od 80 mg.

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Oštećenje bubrežne funkcije

Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Zbog hidroklorotiazidne komponente, kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, Tolucombi se mora primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno. Kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolucombi u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Tolucombi u djece i adolescenata.

Način primjene

Tablete Tolucombi namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. Tolucombi se može uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na neku od djelatnih tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min), anurija.
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istodobna primjena kombinacije telmisartana/hidroklorotiazida s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća
Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorom receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, prema potrebi, započeti sa drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetrene funkcije
Telmisartan/hidroklorotiazid ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira u žuč. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, telmisartan/hidroklorotiazid se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu dovesti do hepatičke kome. Nema kliničkog iskustva s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Renovaskularna hipertenzija
Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrežne funkcije i presađen bubreg
Telmisartan/hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Bolesnici sa smanjenim volumenom i/ili natrijem
Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja, pogotovo smanjen volumen i/ili natrij, moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolucombi.
Uz primjenu hidroklorotiazida uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.
ACE inhibitori i blokatori angiotentin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava
Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam
Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne

stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci
Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi. Može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom, međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u ovom lijeku, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili manifestacije gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Neravnoteža elektrolita
Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima, serumski elektroliti se moraju periodično određivati u odgovarajućim intervalima.
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalemija

Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, kod onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT_1) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca te dijabetes melitus. Ako se uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hipokloremična alkaloza

Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Mora se prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

- Hipomagnezemija

Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezemijom (vidjeti dio 4.5).

Laktoza, sorbitol i natrij
Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg sadrži 147,04 mg sorbitola u jednoj tableti, što odgovara 5 mg/kg/dan, ako je tjelesna težina 29,8 kg. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima

za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg sadrži 294,08 mg sorbitola u jednoj tableti, što odgovara 5 mg/kg/dan, ako je tjelesna težina 58,8 kg. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu. Bolesnici s tjelesnom težinom 58,8 kg ili manjom s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Etničke razlike
Kao i kod svih drugih blokatora receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca
Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito
Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.
Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući hidroklorotiazid.
Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta
Hidroklorotiazid, koji je sulfonamid, može uzrokovati idiosinkratičnu reakciju uzrokujući efuziju žilnice uz ispad vidnog polja, akutnu prolaznu miopiju i akutni glaukom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštrine vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je što brži prekid primjene hidroklorotiazida. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Čimbenici rizika razvoja akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

Nemelanomski rak kože
Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost
Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Tolucombi i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij
Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni uz blokatore receptora angiotenzina II (uključujući telmisartan/hidroklorotiazid). Istodobna primjena litija i kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati)
Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak hidroklorotiazida na serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva
U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja funkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).
Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu
Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se telmisartan/hidroklorotiazid uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes.*
- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa
Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin
Kada se telmisartan istodobno primjenjivao s digoksinom, uočen je porast medijana kod vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) te kod najniže koncentracije (20%). Kod početka primjene, prilagodbe doze i prekida primjene telmisartana, pratite razine digoksina kako bi održali razine unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi
Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)
Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Metformin
Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s hidroklorotiazidom.

Kolestiramin i kolestipol smole
Apsorpcija hidroklorotiazida narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi
NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.
Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)
Učinak presornih amina može se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)
Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati hidroklorotiazidom.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kalcijeve soli
Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se

moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid
Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin
Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)
Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena blokatora receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena blokatora receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema adekvatnih podataka o primjeni kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhbitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan. Ipak, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji blokatorom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toskičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.
Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz hidroklorotiazid tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.
Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje

S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid tijekom dojenja, telmisartan/hidroklorotiazid se ne preporučuje te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se kombinacija telmisartan/hidroklorotiazid primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.
U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i hidroklorotiazida na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tolucombi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja antihipertenzivne terapije poput kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica.

Ako u bolesnika nastaju takvi štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko (≥1/10 000 do <1/1000).

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid usporediva je s onima prijavljenima uz sami telmisartan u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima koja uključuju 1471 bolesnika randomiziranih za dobivanje telmisartana i hidroklorotiazida (835) ili samog telmisartana (636). Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ($p \leq 0,05$) uz kombinaciju telmisartana i hidroklorotiazida nego uz placebo prikazane su u nastavku i klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid.
Nuspojave koje su prethodno prijavljene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same, mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka Tolucombi, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100

i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**		
		Telmisartan/ hidroklorotiazid	**Telmisartan[a]**	**Hidroklorotiazid**
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko[2]	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato[2]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		manje često	
	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitička anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezemija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko

	smanjeni apetit			često
	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko	
	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko[1,2]	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		

	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko
	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre	rijetko[2]	rijetko[2]	
	žutica			rijetko
	kolestaza			rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko	
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemski eritemski lupus	rijetko[1]		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfukcija	manje često		često
	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato
	pireksija			nepoznato
Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemaglobin		rijetko	

[1] Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

[2] Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.

[a] Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis izabranih nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre
Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izglede za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa
U ispitivanju PRoFESS primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća
Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u vremenskoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Intestinalni angioedem
Nakon primjene antagonista receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi

Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija. Također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišene razine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje hidroklorotiazidom je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčevima mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje
Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom i ne može se dijalizirati. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti brza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori receptora angiotenzina (ARB) II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07.

Tolucombi je kombinacija blokatora receptora angiotenzina II, telmisartana, i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivni antihipertenzivni učinak koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. Tolucombi jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

Mehanizam djelovanja
Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator podtip 1 receptora angiotenzina II (AT_1). Telmisartan premješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT_1 podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT_1 receptoru. Telmisartan selektivno veže AT_1 receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT_2 i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.
Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

Farmakodinamički učinci
Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Antihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80% nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji.
Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Kardiovaskularna prevencija
ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetus melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkata miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7%) i ramiprilu (16,5%). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6% među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8% među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod u referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7% u skupini na telmisartanu i 17,0% u skupini na placebu, s omjerom rizika od 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza

pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95% interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33%) u odnosu na bolesnike na placebu (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.
ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom „Kardiovaskularna prevencija".
VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/hidroklorotiazida na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC.

Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži telmisartan/hidroklorotiazid u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena hidroklorotiazida i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija
Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncetracije telmisartana postižu se 0,5 – 1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42%, odnosno 58%. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncetracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet sa ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid: nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncetracije hidroklorotiazida postižu se za oko 1,0 – 3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije hidroklorotiazida, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija
Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, upućujući na dodatno vezanje u tkivima.
Hidroklorotiazid se 64% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,83±0,3 l/kg.

Biotransformacija
Telmisartan: telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C-označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.
Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija
Telmisartan: nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C označenog telmisartana većina primijenjene doze (>97%) eliminira se fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je >1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je >20 sati.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250 – 300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10 – 15 sati.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncetracija u plazmi (C_{max} i AUC) pri rastućim dozama. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni. Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija
Starije osobe
Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

Spol
Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2 – 3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncetracijama hidroklorotiazida u plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje bubrežne funkcije
U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije hidroklorotiazida je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje jetrene funkcije
Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim studijama o sigurnosti, izvedenima pri istodobnoj primjeni telmisartana i hidroklorotiazida na normotenzivnim štakorima i psima, doze koje dovode do izloženosti usporedivoj s onim u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi, također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s blokatorima receptora angiotenzina II, bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN) i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.
Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su smanjena tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s hidroklorotiazidom pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela.
U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat
manitol
meglumin
povidon (K30)
željezov oksid, crveni (E172)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev hidroksid (E524)
natrijev stearilfumarat
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blisteri (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 3 godine
Blisteri (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija): 2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tableta u kutiji.
Blisteri (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija): 14 x 1 i 98 x 1 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete
EU/1/13/821/001
EU/1/13/821/002
EU/1/13/821/003
EU/1/13/821/004
EU/1/13/821/005
EU/1/13/821/006
EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008
EU/1/13/821/009
EU/1/13/821/010
EU/1/13/821/031

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete
EU/1/13/821/011
EU/1/13/821/012
EU/1/13/821/013
EU/1/13/821/014
EU/1/13/821/015
EU/1/13/821/016
EU/1/13/821/017
EU/1/13/821/018
EU/1/13/821/019
EU/1/13/821/020
EU/1/13/821/032

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka, 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. siječnja, 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 80 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 114 mg laktoze (u obliku hidrata) i 294,08 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Dvoslojna, bikonveksna, ovalna tableta, bijela do žućkasto-bijela na jednoj strani te žuto mramorirana na suprotnoj strani, veličine 18 mm x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Tolucombi kombinacija fiksne doze (80 mg telmisartana/25 mg hidroklorotiazida) indicirana je kod odraslih osoba čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati s Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida) ili odraslih osoba koje su prethodno stabilizirane zasebnim terapijama telmisartana i hidroklorotiazida.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kombinacija fiksne doze namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksnih doza. Kada je to klinički odogovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

- Tolucombi 80 mg/25 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira s Tolucombi 80 mg/12,5 mg ili bolesnika koji su prethodno stabilizirani zasebnim terapijama telmisartana i hidroklorotiazida.

Tolucombi je također dostupan u jačinama 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Oštećenje bubrežne funkcije

Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Zbog hidroklorotiazidne komponente,

kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, Tolucombi se mora primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg/jedanput dnevno. Kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolucombi u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Tolucombi u djece i adolescenata.

Način primjene

Tablete Tolucombi namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. Tolucombi se može uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na neku od djelatnih tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min), anurija.
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istodobna primjena kombinacije telmisartana/hidroklorotiazida s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća
Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorom receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, prema potrebi, započeti sa drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetrene funkcije
Telmisartan/hidroklorotiazid ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira u žuč. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, telmisartan/hidroklorotiazid se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu dovesti do hepatičke kome. Nema kliničkog iskustva s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrežne funkcije i presađen bubreg
Telmisartan/hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.
Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Bolesnici sa smanjenim volumenom i/ili natrijem
Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja, pogotovo smanjen volumen i/ili natrij, moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolucombi.
Uz primjenu hidroklorotiazida uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.
ACE inhibitori i blokatori angiotentin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava
Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam
Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci
Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi. Može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom, međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u ovom lijeku, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći

do pojave hiperuricemije ili manifestacije gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Neravnoteža elektrolita
Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima, serumski elektroliti se moraju periodično određivati u odgovarajućim intervalima.
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalemija
Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, kod onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalemija
Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT_1) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca te dijabetes melitus. Ako se uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hipokloremična alkaloza
Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija
Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Mora se prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

- Hipomagnezemija
Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezemijom (vidjeti dio 4.5).

Laktoza, sorbitol i natrij
Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 294,08 mg sorbitola u jednoj tableti, što odgovara 5 mg/kg/dan, ako je tjelesna težina 58,8 kg. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu. Bolesnici s tjelesnom težinom 58,8 kg ili manjom s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Etničke razlike
Kao i kod svih drugih blokatora receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca
Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito
Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.
Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući hidroklorotiazid.
Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta
Hidroklorotiazid, koji je sulfonamid, može uzrokovati idiosinkratičnu reakciju uzrokujući efuziju žilnice uz ispad vidnog polja, akutnu prolaznu miopiju i akutni glaukom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštrine vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je što brži prekid primjene hidroklorotiazida. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Čimbenici rizika razvoja akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

Nemelanomski rak kože
Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost
Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Tolucombi i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij
Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni uz blokatore receptora angiotenzina II (uključujući telmisartan/hidroklorotiazid). Istodobna primjena litija i kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati)
Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak hidroklorotiazida na serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva
U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja funkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij)
Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu
Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se telmisartan/hidroklorotiazid uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes.*
- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa
Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin
Kada se telmisartan istodobno primjenjivao s digoksinom, uočen je porast medijana kod vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) te kod najniže koncentracije (20%). Kod početka primjene, prilagodbe doze i prekida primjene telmisartana, pratite razine digoksina kako bi održali razine unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi
Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo

jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)
Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Metformin
Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s hidroklorotiazidom.

Kolestiramin i kolestipol smole
Apsorpcija hidroklorotiazida narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi
NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.
Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)
Učinak presornih amina može se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)
Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati hidroklorotiazidom.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kalcijeve soli
Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid
Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin
Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)
Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka

svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena blokatora receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena blokatora receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema adekvatnih podataka o primjeni kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhbitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan. Ipak, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji blokatorom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toskičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.
Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz hidroklorotiazid tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.
Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje

S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid tijekom dojenja, telmisartan/hidroklorotiazid se ne preporučuje te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se kombinacija telmisartan/hidroklorotiazid primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.
U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i hidroklorotiazida na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tolucombi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja antihipertenzivne terapije poput kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica.

Ako u bolesnika nastaju takvi štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko (≥1/10 000 do <1/1000).

Ukupna incidencija i obrazac nuspojava prijavljenih uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg usporedivi su s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/12,5 mg. Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen, te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ($p \leq 0,05$) uz kombinaciju telmisartana i hidroklorotiazida nego uz placebo prikazane su u nastavku i klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid.
Nuspojave koje su prethodno prijavljene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same, mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka Tolucombi, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Telmisartan/ hidroklorotiazid	Telmisartan[a]	Hidroklorotiazid
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko[2]	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato[2]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		manje često	
	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitička anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezemija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko
	smanjeni apetit			često
	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko
	anksioznost	manje često	rijetko	

Psihijatrijski poremećaji	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko[1,2]	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko
	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre	rijetko[2]	rijetko[2]	
	žutica			rijetko

	kolestaza			rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko	
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemski eritemski lupus	rijetko[1]		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfukcija	manje često		često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	
	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato
	pireksija			nepoznato
Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	

	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemaglobin		rijetko	

[1] Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.
[2] Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.
[a] Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis izabranih nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre
Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izglede za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa
U ispitivanju PRoFESS primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća
Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u vremenskoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Intestinalni angioedem
Nakon primjene antagonista receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi
Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija. Također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišene razine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje hidroklorotiazidom je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčem mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje
Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom i ne može se dijalizirati. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti brza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori receptora angiotenzina (ARB) II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07.

Tolucombi je kombinacija blokatora receptora angiotenzina II, telmisartana i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivni antihipertenzivni učinak koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. Tolucombi jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

Mehanizam djelovanja
Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator receptora podtipa 1 angiotenzina II (AT_1). Telmisartan premješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT_1 podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT_1 receptoru. Telmisartan selektivno veže AT_1 receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT_2 i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.
Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

Farmakodinamički učinci

Liječenje esencijalne hipertenzije
Nakon prve doze telmisartana antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Anihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad

80% nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

U dvostruko-slijepom kontroliranom kliničkom ispitivanju (djelotvornost ocjenjivana na n = 687 bolesnika) kod osoba koje nisu reagirale na kombinaciju 80 mg/12,5 mg, pokazao se inkrementalni učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije 80 mg/25 mg u odnosu na stalno liječenje s kombinacijom 80 mg/12,5 mg, u vrijednosti 2,7/1,6 mmHg (SKT/DKT) (razlika u prilagođenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost). U ispitivanju praćenja, s kombinacijom 80 mg/25 mg, krvni tlak se nastavio snižavati (što je rezultiralo ukupnim smanjenjem od 11,5/9,9 mmHg (SKT/DKT).

U združenoj analizi dvaju sličnih dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, u trajanju 8 tjedana, u odnosu na valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (djelotvornost ocjenjivana na n = 2 121 bolesnika, pokazao se značajno veći učinak snižavanja krvnog tlaka, u vrijednosti 2,2/1,2 mmHg (SKT/DKT) (razlika u prilagođenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost, po istom redoslijedu) u korist kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg.

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji.
Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Kardiovaskularna prevencija
ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetus melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkata miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7%) i ramiprilu (16,5%). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6% među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8% među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod u referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala

telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7% u skupini na telmisartanu i 17,0% u skupini na placebu, s omjerom rizika od 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes"* (PRoFESS) provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95% interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33%) u odnosu na bolesnike na placebu (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.
ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom „Kardiovaskularna prevencija".
VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.
ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/hidroklorotiazida na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži telmisartan/hidroklorotiazid u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena hidroklorotiazida i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija
Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncetracije telmisartana postižu se 0,5 – 1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42%, odnosno 58%. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncetracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet sa ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid: nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncetracije hidroklorotiazida postižu se za oko 1,0 – 3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije hidroklorotiazida, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija
Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, upućujući na dodatno vezanje u tkivima.
Hidroklorotiazid se 64% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,83±0,3 l/kg.

Biotransformacija
Telmisartan: telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C-označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.
Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija
Telmisartan: nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C označenog telmisartana većina primijenjene doze (>97%) eliminira se u fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je >1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je >20 sati.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250 – 300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10 – 15 sati.

Linearnost/nelinearnost
Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncetracija u plazmi (C_{max} i AUC) pri rastućim dozama. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni.
Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija
Starije osobe
Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

Spol
Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2 – 3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncetracijama hidroklorotiazida u plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje bubrežne funkcije
U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije hidroklorotiazida je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje jetrene funkcije
Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu izvedene dodatne pretkliničke studije s fiksnom kombinacijom 80 mg/25 mg.

Pretkliničke studije sigurnosti izvedene s istodobnom primjenom telmisartana i hidroklorotiazida na normotenzivnim štakorima i psima, pri dozama koje dovode do izloženosti usporedivoj s onima u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi, također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s blokatorima receptora angiotenzina II, bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN) i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.
Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su smanjena tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s hidroklorotiazidom pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela.
U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat
manitol
meglumin
povidon (K30)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev hidroksid (E524)
natrijev stearilfumarat
sorbitol (E420)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blisteri (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 3 godine
Blisteri (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija): 2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tableta u kutiji.
Blisteri (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija): 14 x 1 i 98 x 1 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/821/021

EU/1/13/821/022
EU/1/13/821/023
EU/1/13/821/024
EU/1/13/821/025
EU/1/13/821/026
EU/1/13/821/027
EU/1/13/821/028
EU/1/13/821/029
EU/1/13/821/030
EU/1/13/821/033

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka, 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. siječnja, 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana upravljanja rizikom (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Ažurirani RMP treba dostaviti prema dogovorenom vremenskom rasporedu CHMP-a.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta.

Blister (OPA/Al/PVC folija//Al folija):
14 x 1 tableta
28 x 1 tableta
30 x 1 tableta
56 x 1 tableta
60 x 1 tableta
84 x 1 tableta
90 x 1 tableta
98 x 1 tableta
100 x 1 tableta

Blister (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija):
14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKAIZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/821/001
EU/1/13/821/002
EU/1/13/821/003
EU/1/13/821/004
EU/1/13/821/005
EU/1/13/821/006
EU/1/13/821/007
EU/1/13/821/008
EU/1/13/821/009
EU/1/13/821/010
EU/1/13/821/031

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo na blisterima koji sadrže 7 tableta
PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta.

Blister (OPA/Al/PVC folija//Al folija):
14 x 1 tableta
28 x 1 tableta
30 x 1 tableta
56 x 1 tableta
60 x 1 tableta
84 x 1 tableta
90 x 1 tableta
98 x 1 tableta
100 x 1 tableta

Blister (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija):
14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/821/011
EU/1/13/821/012
EU/1/13/821/013
EU/1/13/821/014
EU/1/13/821/015
EU/1/13/821/016
EU/1/13/821/017
EU/1/13/821/018
EU/1/13/821/019
EU/1/13/821/020
EU/1/13/821/032

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo na blisterima koji sadrže 7 tableta
PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta.

Blister (OPA/Al/PVC folija//Al folija):
14 x 1 tableta
28 x 1 tableta
30 x 1 tableta
56 x 1 tableta
60 x 1 tableta
84 x 1 tableta
90 x 1 tableta
98 x 1 tableta
100 x 1 tableta

Blister (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija):
14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/821/021
EU/1/13/821/022
EU/1/13/821/023
EU/1/13/821/024
EU/1/13/821/025
EU/1/13/821/026
EU/1/13/821/027
EU/1/13/821/028
EU/1/13/821/029
EU/1/13/821/030
EU/1/13/821/033

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo na blisterima koji sadrže 7 tableta
PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete
Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete
Tolucombi 80 mg/25 mg tablete
telmisartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tolucombi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tolucombi
3. Kako uzimati Tolucombi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tolucombi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tolucombi i za što se koristi

Tolucombi je kombinacija dviju djelatnih tvari, telmisartana i hidroklorotiazida, u jednoj tableti. Obje tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju blokatori receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se proizvodi u organizmu, a dovodi do sužavanja krvnih žila i na taj način povišenja krvnog tlaka. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II tako što opušta krvne žile i snižava Vaš krvni tlak.

- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također dovodi do snižavanja Vašeg krvnog tlaka.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitih organa, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara ili sljepoće. Obično nema simptoma visokog krvnog tlaka prije nego dođe do oštećenja. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak kako bi se provjerilo je li unutar normalnih vrijednosti.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu samog telmisartana.
Tolucombi (80 mg/25 mg) se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu Tolucombi 80 mg/12,5 mg tableta ili kod bolesnika koji su prethodno stabilizirani telmisartanom i hidroklorotiazidom davanim zasebno.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tolucombi

Nemojte uzimati Tolucombi
- ako ste alergični na telmisartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na hidroklorotiazid ili neki od drugih derivata sulfonamida.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca (Također je bolje izbjegavati Tolucombi u ranoj trudnoći –

pogledajte dio o trudnoći.)
- ako imate teške jetrene tegobe kao što je zastoj žuči ili opstrukcija žuči (poteškoće s istjecanjem žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate tešku bolest bubrega ili anuriju (manje od 100 ml mokraće na dan).
- ako liječnik ustanovi da imate niske vrijednosti kalija ili visoke vrijednosti kalcija u krvi, a stanje se ne poboljšava s liječenjem.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Tolucombi.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Tolucombi ako bolujete ili ste bolovali od nekih od sljedećih stanja ili bolesti:

- Niski krvni tlak (hipotenzija), može nastati uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili manjka soli zbog terapije diureticima („tablete za izmokravanje”), prehrane s niskim unosom soli, proljeva, povraćanja ili hemofiltracije.
- Bolest bubrega ili presađeni bubreg.
- Stenoza bubrežne arterije (sužavanje krvnih žila koje vode u jedan ili oba bubrega).
- Bolest jetre.
- Poteškoće sa srcem.
- Šećerna bolest.
- Giht.
- Povišene vrijednosti aldosterona (zadržavanje soli i vode u tijelu zajedno s neravnotežom raznih minerala u krvi).
- Sistemski lupus eritematozus (također zvan «lupus» ili «SLE»), bolest u kojoj imunološki sustav napada tijelo.
- Djelatna tvar hidroklorotiazid može uzrokovati neuobičajenu reakciju rezultirajući smanjenjem vida i boli u očima. Ovo bi mogli biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povećanja tlaka u oku, a može se dogoditi unutar nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon uzimanja lijeka Tolucombi. Ovo može dovesti do trajnog oštećenja vida ako se ne liječi.
- Ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja lijeka Tolucombi.

Obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka Tolucombi:
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
  - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
  - aliskiren.

  Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima. Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte uzimati Tolucombi“.
- ako uzimate digoksin.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka Tolucombi, odmah potražite liječničku pomoć.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Tolucombi, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Tolucombi bez savjetovanja s liječnikom.

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Tolucombi se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca jer može izazvati ozbiljna oštećenja djeteta ako se primjenjuje u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Liječenje hidroklorotiazidom može izazvati neravnotežu elektrolita u Vašem tijelu. Tipični simptomi neravnoteže tekućine ili elektrolita uključuju suhoću usta, slabost, letargiju, omamljenost, nemir, bolove ili grčeve mišića, mučninu, povraćanje, umor mišića i neuobičajeno brze otkucaje srca (brže od 100 otkucaja u minuti). Ako osjetite nešto od spomenutog, morate obavijestiti liječnika.

Također morate obavijestiti liječnika ako imate pojačanu osjetljivost kože na sunce sa simptomima opeklina (kao što su crvenilo, svrbež, oticanje, mjehurići) koji se pojavljuju brže nego što je normalno.

Ako trebate na operaciju ili morate primiti anestetik, morate biti sigurni da Vaš liječnik zna da uzimate Tolucombi.

Tolucombi može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti
Primjena lijeka Tolucombi kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Tolucombi
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti doziranje i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda ćete morati prekinuti uzimanje nekog od lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove navedene u nastavku koji se uzimaju istodobno uz Tolucombi:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih oblika depresije.
- Lijekovi koji su povezani s niskim vrijednostima kalija u krvi (hipokalemija) kao što su drugi diuretici („tablete za izmokravanje”), laksativi (npr. ricinusovo ulje), kortikosteroidi (npr. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (protugljivični lijek), karbenoksolon (koji se primjenjuje u liječenju ulkusa u ustima), penicilin-G-natrij (antibiotik), te salicilatna kiselina i derivati.
- Jodirana kontrastna sredstva koja se koriste u sklopu slikovnih pretraga.
- Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija u krvi kao što su diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ACE inhibitori, ciklosporin (imunosupresivni lijek) i drugi lijekovi kao što je heparinnatrij (lijek protiv zgrušavanja krvi).
- Lijekovi na koje utječu promjene vrijednosti kalija u krvi kao što su lijekovi za srce (npr. digoksin) ili lijekovi za kontrolu srčanog ritma (npr. kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol), lijekovi koji se primjenjuju za duševne poremećaje (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) i drugi lijekovi kao što su određeni antibiotici (npr. sparfloksacin, pentamidin) ili određeni lijekovi za liječenje alergijskih reakcija (npr. terfenadin).
- Lijekovi za liječenje dijabetesa (inzulini ili lijekovi koji se primjenjuju kroz usta kao što je metformin).
- Kolestiramin i kolestipol, lijekovi za snižavanje vrijednosti masnoća u krvi.
- Lijekovi za povišenje krvnog tlaka kao što je noradrenalin.
- Lijekovi za opuštanje mišića kao što je tubokurarin.
- Nadomjesci kalcija i/ili nadomjesci vitamina D.
- Antikolinergički lijekovi (lijekovi koji se primjenjuju u liječenju niza poremećaja poput grčeva probavnog sustava, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć u anesteziji) kao što su atropin i biperiden.
- Amantadin (lijek koji se primjenjuje za liječenje Parkinsonove bolesti te se također primjenjuje u liječenju ili prevenciji određenih bolesti uzrokovanih virusima).
- Drugi lijekovi koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka, kortikosteroidi, lijekovi protiv bolova (kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-i]), lijekovi za liječenje raka, gihta, ili artritisa.
- Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati Tolucombi“ i „Upozorenja i mjere opreza“).

- Digoksin.

Tolucombi može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova ili lijekova koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka (primjerice baklofen, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima. Možda ćete to primijetiti kao omaglicu prilikom ustajanja. Morate se savjetovati s liječnikom ako trebate prilagođavanje doze drugog lijeka dok uzimate Tolucombi.

Učinak lijeka Tolucombi se može smanjiti dok uzimate NSAIL (nesteroidne protuupalne lijekove, npr. acetilsalicilatnu kiselinu ili ibuprofen).

Tolucombi s hranom i alkoholom
Tolucombi možete uzimati s hranom ili bez nje.
Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može još više sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

Trudnoća i dojenje
Trudnoća
Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam, u redovnom slučaju, savjetovati prekid primjene lijeka Tolucombi prije nego postanete trudni ili čim saznate da ste trudni te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto lijeka Tolucombi. Tolucombi se ne preporučuje u trudnoći te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca jer može izazvati ozbiljno oštećenje djeteta kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje
Obavijestite svog liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Tolucombi se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe mogu osjećati omaglicu, nesvjesticu ili imati osjećaj kao da se sve oko njih vrti tijekom primjene lijeka Tolucombi. Ako osjećate bilo koji od ovih učinaka, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Tolucombi sadrži laktozu, sorbitol i natrij
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg sadrži 147,04 mg sorbitola u jednoj tableti, što odgovara 5 mg/kg/dan, ako je tjelesna težina 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg i Tolucombi 80 mg/25 mg sadrže 294,08 mg sorbitola u jednoj tableti, što odgovara 5 mg/kg/dan, ako je tjelesna težina 58,8 kg.
Bolesnici s tjelesnom težinom 58,8 kg ili manjom moraju uzeti u obzir da je sorbitol izvor fruktoze te da se, ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite neke šećere ili ako imate dijagnosticiran nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj u kojem osobe ne mogu razgraditi fruktozu, obratite liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) počne uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tolucombi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Tolucombi je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan. Možete uzimati Tolucombi sa ili bez hrane. Tablete se moraju progutati cijele s vodom ili

drugim bezalkoholnim pićem. Važno je da uzimate Tolucombi svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije.

Ako Vaša jetra ne radi normalno, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg telmisartana jedanput dnevno.

Ako uzmete više Tolucombi tableta nego što ste trebali
Ako slučajno uzmete previše tableta, može doći do pojave simptoma kao što su niski krvni tlak i ubrzani otkucaji srca. Također su prijavljeni i usporeni otkucaji srca, omaglica, povraćanje, smanjena funkcija bubrega uključujući zatajenje bubrega. Zbog hidroklorotiazida kao komponente, također može doći i do izrazitijeg niskog krvnog tlaka i niskih vrijednosti kalija u krvi, što može rezultirati mučninom, pospanošću i grčevima mišića i/ili nepravilnim otkucajima srca povezanim s istodobnom primjenom lijekova kao što su digitalis ili određeni antiaritmici. Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ili se javite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Tolucombi
Ako zaboravite uzeti jednu dozu, ne brinite. Uzmite je čim se sjetite, a zatim nastavite kao i ranije. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, uzmite normalnu dozu sljedeći dan. ***Nemojte uzeti*** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene pojedinačne doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Morate se odmah javiti liječniku ako imate neki od sljedećih simptoma:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”) je teška infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem, uključujući smrtni ishod), stvaranje mjehura i ljuštenje gornjeg sloja kože (toksična epidermalna nekroliza); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) ili vrlo rijetke (toksična epidermalna nekroliza, može se javiti u do 1 na 10 000 osoba), ali izuzetno ozbiljne te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i odmah se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati fatalan ishod. Povećana učestalost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Tolucombi.

Moguće nuspojave lijeka Tolucombi:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
Omaglica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
Snižene vrijednosti kalija u krvi, tjeskoba, nesvjestica (sinkopa), osjećaj trnaca, bockanja i žarenja (parestezija), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), brzi otkucaji srca (tahikardija), poremećaji srčanog ritma, niski krvni tlak, iznenadni pad krvnog tlaka prilikom ustajanja, nedostatak zraka (zaduha), proljev, suha usta, vjetrovi, bol u leđima, grčevi mišića, bolovi u mišićima, erektilna disfunkcija (nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije), bol u prsnom košu, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
Upala pluća (bronhitis), upaljeno grlo, upala sinusa, povišena vrijednost mokraćne kiseline, niske vrijednosti natrija, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), poremećaji spavanja, oštećenje vida, zamućen vid, otežano disanje, bol u trbuhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (Japanska populacija ima

veće izglede za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima (bol u nogama), grčevi u mišićima, aktivacija ili pogoršanje sistemskog lupus eritematozusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), bolest nalik gripi, bol, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

Nuspojave prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave uz Tolucombi, čak ako i nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Telmisartan
Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju telmisartana prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, infekcije mokraćnog mjehura, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporena srčana frekvencija (bradikardija), kašalj, oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), niske vrijednosti šećera u krvi (kod osoba koje imaju šećernu bolest), pospanost, nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu), sniženi hemoglobin (protein u krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
Postupni nastanak ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)**

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
Intestinalni angioedem: nakon primjene sličnih lijekova prijavljeno je oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

* Do događaja je moglo doći slučajno ili je mogao biti povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

** Slučajevi postupnog nastanka ožiljaka u tkivu pluća prijavljeni su tijekom unosa telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan uzrok.

Hidroklorotiazid
Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju hidroklorotiazida prijavljene su sljedeće dodatne nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Povišene vrijednosti masnoća u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
Mučnina, niska razina magnezija u krvi, smanjeni apetit.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Akutno zatajenje bubrega.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
Nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, visoka razina šećera u krvi, glavobolja, nelagoda u trbuhu, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), prekomjerne razine žučnih tvari u krvi (kolestaza), reakcija fotoosjetljivosti, nekontrolirane razine glukoze u krvi u bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, šećeri u mokraći (glikozurija).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
Abnormalno raspadanje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), nesposobnost koštane srži da pravilno radi, smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, agranulocitoza), ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost), povišen pH zbog niske razine klorida u krvi (poremećena acidobazna ravnoteža, hipokloremična alkaloza), akutni respiratorni distres (znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost), upala gušterače, sindrom nalik lupusu (stanje koje oponaša bolest pod nazivom sistemski lupus eritematozus u kojoj imunološki sustav napada tijelo), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka):
Upala žlijezda slinovnica, rak kože i usana (nemelanomski rak kože), nedostatak krvnih stanica (aplastična anemija), slabljenje vida ili bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multiformnog eritema), slabost, oštećenje bubrega.

U izoliranim slučajevima nastanu niske razine natrija praćene simptomima koji su povezani s mozgom ili živcima (osjećaj mučnine, progresivna dezorijentiranost, nedostatak interesa ili energije).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.
Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tolucombi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tolucombi sadrži
- Djelatne tvari su telmisartan i hidroklorotiazid.
  Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
  Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
  Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su hidroksipropilceluloza, laktoza hidrat, magnezijev stearat, manitol, meglumin, povidon (K30), crveni željezov oksid (E172) – samo u tabletama od 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg, silicijev dioksid koloidni, bezvodni, natrijev hidroksid (E524), natrijev stearilfumarat, sorbitol (E420) i žuti željezov oksid (E172) – samo u tabletama od 80 mg/25 mg. Pogledajte dio 2 „Tolucombi sadrži laktozu, sorbitol i natrij".

Kako Tolucombi izgleda i sadržaj pakiranja
40 mg/12,5 mg tablete: dvoslojna, bikonveksna, ovalna tableta, bijela do gotovo bijela ili ružičasto-bijela na jednoj strani te ružičasto mramorirana na suprotnoj strani, veličine 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg tablete: dvoslojna, bikonveksna, ovalna tableta, bijela do gotovo bijela ili ružičasto-bijela na jednoj strani te ružičasto mramorirana na suprotnoj strani, veličine 18 mm x 9 mm.
80 mg/25 mg tablete: dvoslojna, bikonveksna, ovalna tableta, bijela do žućkasto-bijela na jednoj strani te žuto mramorirana na suprotnoj strani, veličine 18 mm x 9 mm.

Blisteri (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tableta u kutiji.
Blisteri (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija): 14 x 1 i 98 x 1 tableta u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u prometa:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
ΚΡΚΑ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

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

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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.