

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta 40 mg/12,5 mg obsahuje 57 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a 147,04 mg sorbitolu (E420).

Jedna tableta 80 mg/12,5 mg obsahuje 114 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a 294,08 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety:

Bílé až téměř bílé nebo růžovobílé na jedné straně a mramorovaně růžové na druhé straně, dvouvrstvé bikonvexní oválné tablety, rozměry tablety 15 mm × 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety:

Bílé až téměř bílé nebo růžovobílé na jedné straně a mramorovaně růžové na druhé straně, dvouvrstvé bikonvexní oválné tablety, rozměry tablety 18 mm × 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Tolucombi s fixní kombinací dávek (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu a 80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u dospělých, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití samotného telmisartanu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Fixní kombinaci mají užívat pacienti, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven samotným telmisartanem. Ještě před přechodem na podávání fixní kombinace dávek se doporučuje provést individuální titraci jeho dvou složek. Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci dávek.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není

- odpovídajícím způsobem upraven telmisartanem 40 mg
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven telmisartanem 80 mg

Starší pacienti

Úprava dávky není u starších pacientů nutná.

Porucha funkce ledvin

Zkušenosti s podáváním pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené, ale nenaznačují nežádoucí účinky na ledviny a úprava dávky není považována za nutnou. Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je vzhledem k hydrochlorothiazidové složce fixní kombinace dávek kontraindikována (viz bod 4.3).

Telmisartan nelze z krve odstranit hemofiltrací ani dialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravek Tolucombi podávat opatrně. Dávkování telmisartanu nemá přesáhnout 40 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je fixní kombinace dávek kontraindikována (viz bod 4.3). U pacientů s poruchou funkce jater je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tolucombi nebyly u pacientů ve věku do 18 let stanoveny. Použití přípravku Tolucombi u dětí a dospívajících se nedoporučuje.

Způsob podání

Tablety přípravku Tolucombi se užívají jednou denně perorálně a mají se spolknout celé s tekutinami. Přípravek Tolucombi lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jiné látky příbuzné sulfonamidům (hydrochlorothiazid je léčivo odvozené od sulfonamidů).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a biliární obstrukční onemocnění.
- Těžká porucha funkce jater.
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), anurie.
- Refrakterní hypokalcémie, hyperkalcémie.

Současné užívání telmisartan/hydrochlorothiazidu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený

bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid nesmí být podáván pacientům s cholestázou, biliárními obstrukčními poruchami nebo při těžké jaterní insuficienci (viz bod 4.3) vzhledem k tomu, že telmisartan je převážně vylučován ve žluči. U těchto pacientů lze očekávat sníženou hepatální clearance telmisartanu.

Dále má být kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid podávána opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní koma. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s kombinací telmisartan/hydrochlorothiazid.

Renovaskulární hypertenze

Při podávání látek ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií či u pacientů se stenózou renální arterie jediné funkční ledviny.

Renální porucha a transplantace ledvin

Kombinaci telmisartan/hydrochlorothiazid nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním telmisartan/hydrochlorothiazidu u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin existují určité zkušenosti, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít k azotémii navozené podáváním thiazidových diuretik. Telmisartan nelze z krve odstranit hemofiltrací ani dialýzou.

Pacienti s deplecí objemu a/nebo sodíku

Může nastat symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, a to u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku způsobenou intenzivní diuretickou léčbou, omezením příjmu soli v dietě, průjmy nebo zvracením. Tyto stavy, zejména deplece objemu a/nebo sodíku, mají být upraveny před zahájením podávání přípravku Tolucombi.

Při užívání hydrochlorothiazidu byly pozorovány izolované případy hyponatrémie doprovázené neurologickými příznaky (nauzea, progresivní dezorientace, apatie).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Ostatní stavy provázené aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním či u pacientů se závažným renálním onemocněním včetně stenózy renálních arterií), je podání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání kombinace

telmisartan/hydrochlorothiazid doporučeno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s aortální a mitrální stenózou či s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci, zatímco u pacientů s diabetem léčených inzulinem nebo antidiabetiky a telmisartanem se může objevit hypokalémie. Proto je u těchto pacientů vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulinu nebo antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v přípravku byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikémii nebo k vyvolání manifestní dny.

Poruchy elektrolytové rovnováhy

Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky mají být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů.

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám vodní a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalémie, hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy). Varujícími příznaky poruch vodní a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

- Hypokalémie

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalémii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalémii redukovat. Riziko hypokalémie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

- Hyperkalémie

Naopak díky blokování receptorů angiotenzinu II (AT1) danému v přípravku telmisartanem může dojít k hyperkalémii. Ačkoliv nebyla u kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid klinicky významná hyperkalémie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalémie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě kombinací telmisartan/hydrochlorothiazid podávány rovněž opatrně (viz bod 4.5).

- Hypochloremická alkalóza

Deficit chloridu je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

- Hyperkalcémie

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcémie může být projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštětných tělísek vysadit.

- Hypomagnesémie

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují vylučování hořčíku močí, což může vést k hypomagnesémii (viz bod 4.5).

Laktóza, sorbitol a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Tolucombi 40 mg/12,5 mg obsahuje 147,04 mg sorbitolu v jedné tabletě, což při tělesné hmotnosti 29,8 kg odpovídá dávce 5 mg/kg/den. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Přípravek Tolucombi 80 mg/12,5 mg obsahuje 294,08 mg sorbitolu v jedné tabletě, což při tělesné hmotnosti 58,8 kg odpovídá dávce 5 mg/kg/den. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Pacienti s hmotností 58,8 kg nebo méně, s hereditární intolerancí fruktózy (HIF), nemají užívat tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Etnické rozdíly

Podobně jako u všech ostatních blokátorů receptoru angiotenzinu II je telmisartan méně účinný při snížení krevního tlaku u černošské rasy oproti lidem jiných ras, pravděpodobně díky vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v populaci černošských hypertoniků.

Ischemická choroba srdeční

Stejně jako u jiných antihypertenziv může přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním postižením vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Obecné

U pacientů s dřívějším výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu nebo i bez něj může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem. Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

Efuze cévnatky, akutní myopie a glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, lék sulfonamidové povahy, může vyvolat reakce přecitlivělosti, které vedou k efuzi cévnatky s defektem zorného pole, akutní přechodné myopii a k akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý začátek snížené zrakové ostrosti nebo bolesti očí a objevují se typicky během hodin až týdnů po zahájení podávání léčivého přípravku. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší ukončení podávání hydrochlorothiazidu. Je nutno zvážit okamžitou lékařskou nebo chirurgickou léčbu, pokud se nedaří upravit nitrooční tlak. Rizikové faktory pro vývoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat anamnézu alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)] (viz bod 4.8). Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita hydrochlorothiazidu.

Pacienti užívající hydrochlorothiazid mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají

být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání hydrochlorothiazidu má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Tolucombi vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba telmisartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny též při podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II (včetně telmisartan/hydrochlorothiazidu). Současné podávání lithia telmisartan/hydrochlorothiazidu se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokaliémií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty).

Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Jódované kontrastní látky

V případě dehydratace způsobené diuretiky se zvyšuje riziko akutního funkčního renálního selhání, zvláště při podávání vysokých dávek jódovaných kontrastních látek. Před podáním jódované látky je nutná rehydratace.

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkaliémii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný).

Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid podávána spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokaliémie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes.

- antiarytmika třídy I.a (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)

- antiarytmika třídy III. (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesémie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Digoxin

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

Jiná antihypertenziva

Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

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

Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a inzulin)

Může vzniknout potřeba upravit jejich dávku (viz bod 4.4).

Metformin

Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky

NSA (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek blokátorů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

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

Vazopresory (např. norepinefrin)

Účinek vazopresorů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin)

Hydrochlorothiazid může zesilovat účinek nedepolarizujících relaxancií kosterního svalstva.

Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)

Může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na allopurinol.

Soli kalcia

Thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium nebo přípravky zadržující kalcium (např. terapie vitaminem D), má být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávkování případně příslušně upraveno.

Beta-blokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin

Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexat)

Thiazidy mohou snižovat renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Adekvátní údaje o podávání telmisartan/hydrochlorothiazidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

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

Je známo, že expozice vůči blokátorům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči blokátorům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly blokátory receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde

o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s hydrochlorothiazidem v průběhu těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu jeho použití během druhého a třetího trimestru může ohrozit feto-placentární perfúzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid nemá být používán u gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze, bez skutečného vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid nemá být používán při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nelze použít jinou léčbu.

Kojení

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

Hydrochlorothiazid se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou zabránit tvorbě mléka. Podávání telmisartanu/hydrochlorothiazidu během kojení se nedoporučuje. Pokud je kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid používána během kojení, má být dávka co možná nejnížší.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u člověka s fixní kombinací dávek ani s jednotlivými složkami.

V předklinických studiích nebyly u telmisartanu a hydrochlorothiazidu pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tolucombi může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při užívání antihypertenzních léčiv, jako je kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid, se může příležitostně objevit závrať, synkopa nebo vertigo.

Pokud se u pacientů tyto nežádoucí příhody vyskytnou, pacienti se mají vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) se může objevit závažný angioedém.

Celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u telmisartan/hydrochlorothiazidu byla v randomizovaných kontrolovaných studiích zahrnujících 1 471 randomizovaných pacientů užívajících telmisartan v kombinaci s hydrochlorothiazidem (835) nebo telmisartan samotný (636) srovnatelná s frekvencí výskytu nežádoucích účinků hlášených při podávání samotného telmisartanu. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán a nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích a objevující se častěji ($p \leq 0,05$) u telmisartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem oproti placebu jsou níže rozděleny dle orgánových systémových tříd. Nežádoucí účinky, které se, jak známo, mohou objevovat při samostatném podávání některé ze složek přípravku, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích, mohou nastat i při léčbě telmisartan/hydrochlorothiazidem.

Nežádoucí účinky, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek, mohou představovat případné nežádoucí účinky přípravku Tolucombi, a to i když nebyly pozorovány v klinických hodnoceních tohoto přípravku.

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (nemůže být stanoveno z dostupných údajů).

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

Tabulka 1: Tabulkový přehled nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Telmisartan/hydrochlorothiazid	Telmisartan ^a	Hydrochlorothiazid
Infekce a infestace	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí		vzácné ²	
	Bronchitida	Vzácné		
	Faryngitida	Vzácné		
	Sinusitida	Vzácné		
	Infekce horních cest dýchacích		méně časté	
	Infekce močových cest		méně časté	
	Cystitida		méně časté	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)			není známo ²
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie		méně časté	
	Eozinofilie		vzácné	
	Trombocytopenie		vzácné	vzácné
	Trombocytopenická purpura			vzácné
	Aplastická anémie			není známo
	Hemolytická anémie			velmi vzácné
	Selhání kostní dřeně			velmi vzácné
	Leukopenie			velmi vzácné
	Agranulocytóza			velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce		vzácné	
	Hypersenzitivita		vzácné	velmi vzácné
	Hypokalcémie	méně časté		velmi časté

Poruchy metabolismu a výživy	Hyperurikémie	vzácné		časté
	Hyponatrémie	vzácné	vzácné	časté
	Hyperkalémie		méně časté	
	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)		vzácné	
	Hypomagnezémie			časté
	Hyperkalcémie			vzácné
	Hypochloremická alkalóza			velmi vzácné
	Pokles chuti k jídlu			časté
	Hyperlipidémie			velmi časté
	Hyperglykémie			vzácné
	Nedostatečná kompenzace diabetu mellitu			vzácné
Psychiatrické poruchy	Úzkost	méně časté	vzácné	
	Deprese	vzácné	méně časté	vzácné
	Insomnie	vzácné	méně časté	
	Poruchy spánku	vzácné		vzácné
Poruchy nervového systému	Závrať	časté		vzácné
	Synkopa	méně časté	méně časté	
	Parestzie	méně časté		vzácné
	Somnolence		vzácné	
	Bolest hlavy			vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění	vzácné	vzácné	vzácné
	Rozmazané vidění	vzácné		
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem			není známo
	Efuze cévnatky			není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	méně časté	méně časté	
Srdeční poruchy	Tachykardie	méně časté	vzácné	
	Arytmie	méně časté		vzácné
	Bradykardie		méně časté	
Cévní poruchy	Hypotenze	méně časté	méně časté	
	Ortostatická hypotenze	méně časté	méně časté	časté
	Nekrotizující vaskulitida			velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	méně časté	méně časté	
	Respirační tíseň	vzácné		velmi vzácné
	Pneumonitida	vzácné		velmi vzácné
	Plicní edém	vzácné		velmi vzácné
	Kašel		méně časté	
	Intersticiální plicní nemoc		velmi vzácné ^{1,2}	
	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)			velmi vzácné

Gastrointestinální poruchy	Průjem	méně časté	méně časté	časté
	Sucho v ústech	méně časté	vzácné	
	Flatulence	méně časté	méně časté	
	Bolest břicha	vzácné	méně časté	
	Zácpa	vzácné		vzácné
	Dyspepsie	vzácné	méně časté	
	Zvracení	vzácné	méně časté	časté
	Gastritida	vzácné		
	Abdominální diskomfort		vzácné	vzácné
	Nauzea			časté
	Pankreatitida			velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce/onemocnění jater	vzácné ²	vzácné ²	
	Žloutenka			vzácné
	Cholestáza			vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí)	vzácné	vzácné	
	Erytém	vzácné	vzácné	
	Pruritus	vzácné	méně časté	
	Vyrážka	vzácné	méně časté	časté
	Hyperhidróza	vzácné	méně časté	
	Kopřivka	vzácné	vzácné	časté
	Ekzém		vzácné	
	Polékový kožní výsev		vzácné	
	Toxický kožní výsev		vzácné	
	Lupus-like syndrom (syndrom připomínající lupus)			velmi vzácné
	Fotosenzitivní reakce			vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza			velmi vzácné
	Erythema multiforme			není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	méně časté	méně časté	
	Svalové spasmy (křeče v dolních končetinách)	méně časté	méně časté	není známo
	Myalgie	méně časté	méně časté	
	Artralgie	vzácné	vzácné	
	Bolest končetin (bolest dolních končetin)	vzácné	vzácné	
	Bolest šlach (příznaky)		vzácné	

	připomínající tendinitidu)			
	Systémový lupus erythematoses	vzácné ¹		velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin		méně časté	není známo
	Akutní selhání ledvin		méně časté	méně časté
	Glykosurie			vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	méně časté		časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi	méně časté	méně časté	
	Onemocnění připomínající chřipku	vzácné	vzácné	
	Bolest	vzácné		
	Astenie (slabost)		méně časté	není známo
	Pyrexie			není známo
Vyšetření	Zvýšení kyseliny močové v krvi	méně časté	vzácné	
	Zvýšení kreatininu v krvi	vzácné	méně časté	
	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	vzácné	vzácné	
	Zvýšení jaterních enzymů	vzácné	vzácné	
	Snížení hemoglobinu		vzácné	

¹ Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh.

² Podrobnější informace jsou uvedeny níže v příslušných podbodech.

^a Nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených placebem i telmisartanem. V placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu (41,4 %) obvykle srovnatelný s placebem (43,9 %). Nežádoucí účinky uvedené výše byly shromážděny ze všech klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi telmisartanem nebo u pacientů ve věku 50 let a starších s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormální jaterní funkce/porucha jater

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

Sepse

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

Intersticiální plicní onemocnění

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost

mezi hydrochlorothiazidem a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Intestinální angioedém

Po užití blokátorů receptoru pro angiotenzin II byly hlášeny případy intestinálního angioedému (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování telmisartanu u člověka. Stupeň odstraňování hydrochlorothiazidu hemodialýzou není znám.

Příznaky

Nejnápadnějšími projevy nadměrné dávky telmisartanu byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratě, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie) a hypovolémií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalémie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmií spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo určitých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorů pro angiotenzin II a diuretika, ATC kód: C09DA07

Tolucombi je kombinací blokátoru receptoru angiotenzinu II - telmisartanu a thiazidového diuretika - hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou složek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větším měřítku, než jednotlivé složky v samostatném podání. Tolucombi vede při dávkování jednou denně k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

Mechanismus účinku

Telmisartan je perorálně účinný a specifický blokátor receptoru angiotenzinu II, subtypu receptoru I (AT₁). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí

plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

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

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a snížením draslíku v séru. Pravděpodobně bloádou systému renin-angiotenzin-aldosteron má v kombinaci podávaný telmisartan tendenci bránit ztrátám draslíku spojeným s podáváním hydrochlorothiazidu. Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 - 12 hodin.

Farmakodynamické účinky

Léčba esenciální hypertenze

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá celých 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantní monitorací krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80 % po dávkách telmisartanu 40 mg a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenzních léčivých přípravků (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenolem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Kardiovaskulární prevence

Studie ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárních výsledcích u 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších, s anamnézou onemocnění koronárních tepen, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným poškozením cílových orgánů (například retinopatií, hypertrofií levé komory srdeční, makroalbuminurií nebo mikroalbuminurií), což představuje populaci s rizikem kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří následujících skupin léčby: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a byli sledováni po průměrnou dobu sledování 4,5 roku.

Telmisartan vykázal podobný účinek jako ramipril při snížení primárního kombinovaného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání. Výskyt primárního cílového parametru byl podobný u skupiny telmisartanu (16,7 %) a skupiny ramiprilu (16,5 %). Poměr rizik pro telmisartan oproti

ramiprilu byl 1,01 (97,5% CI 0,93–1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019 při rozpětí 1,13). Frekvence mortality ze všech příčin byla 11,6 % u pacientů léčených telmisartanem a 11,8 % u pacientů léčených ramiprilem.

Bylo zjištěno, že telmisartan je podobně účinný jako ramipril v předem specifikovaném sekundárním cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90–1,08), p (non-inferiorita) = 0,0004], primárním cílovém parametru referenční studie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), která zkoumala účinek ramiprilu proti placebo.

Studie TRANSCEND randomizovala pacienty, kteří netolerují ACE inhibitory s jinak podobnými kritérii pro zařazení jako studie ONTARGET k telmisartanu 80 mg (n = 2954) nebo placebo (n = 2972) a oboje bylo podáváno ke standardní léčbě. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání) nebyl nalezen [15,7 % ve skupině telmisartanu a 17,0 % ve skupině placebo s poměrem rizik 0,92 (95% CI 0,81–1,05; p = 0,22)]. Přínos telmisartanu ve srovnání s placebem byl potvrzen v předem specifikovaném sekundárním kombinovaném cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76–1,00; p = 0,048)]. Přínos na kardiovaskulární mortalitu potvrzen nebyl (poměr rizik 1,03, 95% CI 0,85–1,24).

Kašel a angioedém byly hlášeny méně často u pacientů léčených telmisartanem, než u pacientů léčených ramiprilem, zatímco hypotenze byla hlášena častěji u telmisartanu.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch oproti ramiprilu nebo telmisartanu samotnému. Při kombinaci byla numericky vyšší kardiovaskulární mortalita a mortalita ze všech příčin. V rameni s kombinací byl navíc významně vyšší výskyt hyperkalemie, selhání funkce ledvin, hypotenze a synkopy. Proto se použití kombinace telmisartanu s ramiprilem u této populace nedoporučuje.

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

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Pro více informací viz výše v bodě „Kardiovaskulární prevence“.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým

onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/HCTZ na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známy.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi hydrochlorothiazidem a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek hydrochlorothiazidu ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí hydrochlorothiazidu: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100,000$ mg) (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím telmisartan/hydrochlorothiazid u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání hydrochlorothiazidu a telmisartanu nedochází u zdravých dobrovolníků k vzájemnému ovlivnění farmakokinetiky jednotlivých látek.

Absorpce:

Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5 - 1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42 %, v dávce 160 mg 58 %. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Po 3 hodinách po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje. Hydrochlorothiazid: Po perorálním podání fixní kombinace je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0–3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativního renálního vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60 %.

Distribuce:

Telmisartan je významně vázán na plazmatické proteiny (>99,5 %), především na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě.

Hydrochlorothiazid je z 64 % vázán na bílkoviny v plazmě a jeho distribuční objem je $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformace:

Telmisartan je metabolizován konjugací na farmakologicky neaktivní acylglukuronid. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky

telmisartanu značeného ^{14}C představuje glukuronid přibližně 11 % měřené radioaktivity v plazmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny. Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován.

Eliminace:

Telmisartan: Po intravenózním i po perorálním podání byla většina ^{14}C značeného telmisartanu v podané dávce (>97 %) vyloučena stolicí cestou biliární sekrece. Jen nepatrné množství bylo nalezeno v moči. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1 500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl větší než 20 hodin.

Hydrochlorothiazid je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60 % perorální dávky je eliminováno během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250–300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10–15 hodin.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20 - 160 mg není lineární díky většímu než proporcionálnímu nárůstu plazmatických koncentrací ($C_{\max}$ a AUC) při narůstajících dávkách. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje. Hydrochlorothiazid vykazuje lineární farmakokinetiku.

Farmakokinetika u specifických populací

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu pacientů starších a pacientů mladších se neliší.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2–3× vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen shledána významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávky není nutná. Existovala zde tendence k vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí podstupujících dialýzu byla pozorována nižší plazmatická koncentrace. U jedinců s renální insuficiencí je telmisartan významně vázán na plazmatické proteiny a nelze jej odstranit dialýzou. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. U pacientů s poruchou renální funkce je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici, jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a blokátorů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst dusíku močoviny a kreatininu), zvýšení plazmatické reninové aktivity, hypertrofie/hyperplázie renálních juxtaglomerulárních buněk a postižení žaludeční sliznice. Lézím žaludeční sliznice bylo možno

zabránit nebo je zmírnit perorálním dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu.

Nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na samčí nebo samičí fertilitu.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. U telmisartanu nebyla prokázána mutagenicita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích *in vitro* a žádná kancerogenita u potkanů a myší. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek. Toxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyprolosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mannitol
Meglumin
Povidon (K30)
Červený oxid železitý (E172)
Bezvodý koloidní oxid křemičitý
Hydroxid sodný (E524)
Natrium-stearyl-fumarát
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistry (OPA/Al/PVC fólie//Al fólie): 3 roky
Blistry (OPA/Al/PE fólie s vysoušedlem//Al fólie): 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (OPA/Al/PVC fólie //Al fólie): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 a 100 × 1 tableta v krabičce.
Blistry (OPA/Al/PE fólie s vysoušedlem//Al fólie): 14 × 1 a 98 × 1 tableta v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

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 tablety

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.03.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 08.01.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 114 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a 294,08 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až žlutobílé na jedné straně a mramorovaně žluté na druhé straně, dvouvrstvé bikonvexní oválné tablety, rozměry tablety 18 mm × 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Tolucombi s fixní kombinací dávek (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u dospělých, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití přípravku Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) nebo u dospělých, kteří byli dříve stabilizováni při podání telmisartanu a hydrochlorothiazidu odděleně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Fixní kombinaci dávek mají užívat pacienti, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven samotným telmisartanem. Ještě před přechodem na podávání fixní kombinace dávek se doporučuje provést individuální titraci jeho dvou složek. Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci dávek.

- Tolucombi 80 mg/25 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem Tolucombi 80 mg/12,5 mg nebo pacientům, kteří byli dříve stabilizováni při podání telmisartanu a hydrochlorothiazidu odděleně.

Tolucombi je k dispozici také v silách 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg.

Starší pacienti

Úprava dávky není u starších pacientů nutná.

Porucha funkce ledvin

Zkušenosti s podáváním pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené, ale nenaznačují nežádoucí účinky na ledviny a úprava dávky není považována za nutnou. Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin

(clearance kreatininu < 30 ml/min) je vzhledem k hydrochlorothiazidové složce fixní kombinace dávek kontraindikována (viz bod 4.3).

Telmisartan nelze z krve odstranit hemofiltrací ani dialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravek Tolucombi podávat opatrně. Dávkování telmisartanu nemá přesáhnout 40 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je fixní kombinace dávek kontraindikována (viz bod 4.3). U pacientů s poruchou funkce jater je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tolucombi nebyly u pacientů ve věku do 18 let stanoveny. Použití přípravku Tolucombi u dětí a dospívajících se nedoporučuje.

Způsob podání

Tablety přípravku Tolucombi se užívají jednou denně perorálně a mají se spolknout celé s tekutinami. Přípravek Tolucombi lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jiné látky příbuzné sulfonamidům (hydrochlorothiazid je léčivo odvozené od sulfonamidů).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a biliární obstrukční onemocnění.
- Těžká porucha funkce jater.
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), anurie.
- Refrakterní hypokalémie, hyperkalcémie.

Současné užívání telmisartan/hydrochlorothiazidu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

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

Porucha funkce jater

Kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid nesmí být podávána pacientům s cholestázou, biliárními obstrukčními poruchami nebo při těžké jaterní insuficienci (viz bod 4.3) vzhledem k tomu, že telmisartan je převážně vylučován ve žluči. U těchto pacientů lze očekávat sníženou hepatální clearance telmisartanu.

Dále má být kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid podávána opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní koma. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s telmisartan/hydrochlorothiazidem.

Renovaskulární hypertenze

Při podávání látek ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií či u pacientů se stenózou renální arterie jediné funkční ledviny.

Renální porucha a transplantace ledvin

Kombinaci telmisartan/hydrochlorothiazidu nesmí užívat pacienti se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním telmisartan/hydrochlorothiazidu u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin existují určité zkušenosti s telmisartan/hydrochlorothiazid, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít k azotémii navozené podáváním thiazidových diuretik. Telmisartan nelze z krve odstranit hemofiltrací ani dialýzou.

Pacienti s deplecí objemu a/nebo sodíku

Může nastat symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, a to u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku způsobenou intenzivní diuretickou léčbou, omezením příjmu soli v dietě, průjmy nebo zvracením. Tyto stavy, zejména deplece objemu a/nebo sodíku, mají být upraveny před zahájením podávání přípravku Tolucombi.

Při užívání hydrochlorothiazidu byly pozorovány izolované případy hyponatrémie doprovázené neurologickými příznaky (nauzea, progresivní dezorientace, apatie).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Ostatní stavy provázené aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním či u pacientů se závažným renálním onemocněním včetně stenózy renálních arterií), je podání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání telmisartan/hydrochlorothiazidu doporučeno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s aortální a mitrální stenózou či s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci, zatímco u pacientů s diabetem léčených inzulínem nebo antidiabetiky a telmisartanem se může objevit hypokalémie. Proto je u těchto pacientů vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulínu nebo antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v léčivém přípravku byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých

pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikémii nebo k vyvolání manifestní dny.

Poruchy elektrolytové rovnováhy

Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky mají být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů.

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám vodní a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalémie, hyponatrémie a hypochlorémické alkalózy). Varujícími příznaky poruch vodní a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

- Hypokalémie

Ačkoliv může při léčbě thiazidy dojít k hypokalémii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalémii redukovat. Riziko hypokalémie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH) (viz bod 4.5).

- Hyperkalémie

Naopak díky blokování receptorů angiotenzinu II (AT1) danému v léčivém přípravku telmisartanem může dojít k hyperkalémii. Ačkoliv nebyla u telmisartan/hydrochlorothiazidu klinicky významná hyperkalémie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalémie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě telmisartan/hydrochlorothiazidem podávány rovněž opatrně (viz bod 4.5).

- Hypochlorémická alkalóza

Deficit chloridu je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

- Hyperkalcémie

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcémie může být projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštinných tělísek vysadit.

- Hypomagnesémie

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují vylučování hořčíku močí, což může vést k hypomagnesémii (viz bod 4.5).

Laktóza, sorbitol a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 294,08 mg sorbitolu v jedné tabletě, což při tělesné hmotnosti 58,8 kg odpovídá dávce 5 mg/kg/den. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Pacienti s hmotností 58,8 kg nebo méně, s hereditární intolerancí fruktózy (HIF), nemají užívat tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Etnické rozdíly

Podobně jako u všech ostatních blokátorů receptoru angiotenzinu II je telmisartan méně účinný při snížení krevního tlaku u černošské rasy oproti lidem jiných ras, pravděpodobně díky vyšší prevalenci

stavů s nízkou hladinou reninu v populaci černošských hypertoniků.

Ischemická choroba srdeční

Stejně jako u jiných antihypertenziv může přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním postižením vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Obecné

U pacientů s dřívějším výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu nebo i bez něj může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem. Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

Efuze cévnatky, akutní myopie a glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, lék sulfonamidové povahy, může vyvolat reakce přecitlivělosti, které vedou k efuzi cévnatky s defektem zorného pole, akutní přechodné myopii a k akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý začátek snížené zrakové ostrosti nebo bolesti očí a objevují se typicky během hodin až týdnů po zahájení podávání léčivého přípravku. Neléčený akutní glaukom s úzkým úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší ukončení podávání hydrochlorothiazidu. Je nutno zvážit okamžitou lékařskou nebo chirurgickou léčbu, pokud se nedaří upravit nitrooční tlak. Rizikové faktory pro vývoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat anamnézu alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)] (viz bod 4.8). Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita hydrochlorothiazidu.

Pacienti užívající hydrochlorothiazid mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání hydrochlorothiazidu má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Tolucombi vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba telmisartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny též při podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II (včetně telmisartan/hydrochlorothiazidu). Současné podávání lithia a telmisartan/hydrochlorothiazidu se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokaliémií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty).

Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Jódované kontrastní látky

V případě dehydratace způsobené diuretiky se zvyšuje riziko akutního funkčního renálního selhání, zvláště při podávání vysokých dávek jódovaných kontrastních látek. Před podáním jódované látky je nutná rehydratace.

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkaliémii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky solí obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný).

Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid podávána spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokaliémie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes.

- antiarytmika třídy I.a (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III. (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokaliémie nebo hypomagnesémie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Digoxin

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

Jiná antihypertenziva

Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

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

Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a inzulin)

Může vzniknout potřeba upravit jejich dávku (viz bod 4.4).

Metformin

Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky

NSA (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek blokátorů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

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

Vazopresory (např. norepinefrin)

Účinek vazopresorů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin)

Hydrochlorothiazid může zesilovat účinek nedepolarizujících relaxancií kosterního svalstva.

Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)

Může nastat potřeba úpravy dávky urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na allopurinol.

Soli kalcia

Thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium nebo přípravky zadržující kalcium (např. terapie vitaminem D), má být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávka případně příslušně upravena.

Beta-blokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin

Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexat)

Thiazidy mohou snižovat renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Adekvátní údaje o podávání telmisartan/hydrochlorothiazidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

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

Je známo, že expozice vůči blokátorům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči blokátorům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

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

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s hydrochlorothiazidem v průběhu těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech nejsou dostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu jeho použití během druhého a třetího trimestru může ohrozit feto-placentární perfúzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid nemá být používán u gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze, bez skutečného vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid nemá být používán při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nelze použít jinou léčbu.

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání telmisartan/hydrochlorothiazidu během kojení, kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně

narozeného dítěte.

Hydrochlorothiazid se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou zabránit tvorbě mléka. Podávání telmisartan/hydrochlorothiazidu během kojení se nedoporučuje. Pokud je kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid používána během kojení, má být dávka co možná nejnižší.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u člověka s fixní kombinací dávek ani s jednotlivými složkami.

V předklinických studiích nebyly u telmisartanu a hydrochlorothiazidu pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tolucombi může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při užívání antihypertenzních léčiv, jako je kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid, se může příležitostně objevit závrať, synkopa nebo vertigo.

Pokud se u pacientů tyto nežádoucí příhody vyskytnou, pacienti se mají vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) se může objevit závažný angioedém.

Celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u telmisartan/hydrochlorothiazidu 80 mg/25 mg byla srovnatelná s telmisartan/hydrochlorothiazidem 80 mg/12,5 mg. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán a nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích a objevující se častěji ($p \leq 0,05$) u telmisartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem oproti placebo jsou níže rozděleny dle orgánových systémových tříd. Nežádoucí účinky, které se, jak známo, mohou objevovat při samostatném podávání některé ze složek přípravku, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích, mohou nastat i při léčbě telmisartan/hydrochlorothiazidem.

Nežádoucí účinky, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek, mohou představovat případné nežádoucí účinky přípravku Tolucombi, a to i když nebyly pozorovány v klinických hodnoceních tohoto přípravku.

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (nemůže být stanoveno z dostupných údajů).

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

Tabulka 1: Tabulkový přehled nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Telmisartan/hydrochlorotiazide	Telmisartan ^a	Hydrochlorothiazid
Infekce a infestace	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí		vzácné ²	
	Bronchitida	vzácné		
	Faryngitida	vzácné		
	Sinusitida	vzácné		
	Infekce horních cest dýchacích		méně časté	
	Infekce močových cest		méně časté	
	Cystitida		méně časté	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)			není známo ²
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie		méně časté	
	Eozinofilie		vzácné	
	Trombocytopenie		vzácné	vzácné
	Trombocytopenická purpura			vzácné
	Aplastická anémie			není známo
	Hemolytická anémie			velmi vzácné
	Selhání kostní dřeně			velmi vzácné
	Leukopenie			velmi vzácné
	Agranulocytóza			velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce		vzácné	
	Hypersenzitivita		vzácné	velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie	méně časté		velmi časté
	Hyperurikémie	vzácné		časté
	Hyponatrémie	vzácné	vzácné	časté
	Hyperkalémie		méně časté	
	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)		vzácné	
	Hypomagnezémie			časté
	Hyperkalcémie			vzácné
	Hypochloremická alkalóza			velmi vzácné
	Pokles chuti k jídlu			časté
	Hyperlipidémie			velmi časté
	Hyperglykémie			vzácné

	Nedostatečná kompenzace diabetu mellitu			vzácné
Psychiatrické poruchy	Úzkost	méně časté	vzácné	
	Deprese	vzácné	méně časté	vzácné
	Insomnie	vzácné	méně časté	
	Poruchy spánku	vzácné		vzácné
Poruchy nervového systému	Závrať	časté		vzácné
	Synkopa	méně časté	méně časté	
	Parestezie	méně časté		vzácné
	Somnolence		vzácné	
	Bolest hlavy			vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění	vzácné	vzácné	vzácné
	Rozmazané vidění	vzácné		
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem			není známo
	Efuze cévnatky			není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	méně časté	méně časté	
Srdeční poruchy	Tachykardie	méně časté	vzácné	
	Arytmie	méně časté		vzácné
	Bradykardie		méně časté	
Cévní poruchy	Hypotenze	méně časté	méně časté	
	Ortostatická hypotenze	méně časté	méně časté	časté
	Nekrotizující vaskulitida			velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	méně časté	méně časté	
	Respirační tíseň	vzácné		velmi vzácné
	Pneumonitida	vzácné		velmi vzácné
	Plicní edém	vzácné		velmi vzácné
	Kašel		méně časté	
	Intersticiální plicní nemoc		velmi vzácné ^{1,2}	
	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)			velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem	méně časté	méně časté	časté
	Sucho v ústech	méně časté	vzácné	
	Flatulence	méně časté	méně časté	
	Bolest břicha	vzácné	méně časté	
	Zácpa	vzácné		vzácné
	Dyspepsie	vzácné	méně časté	
	Zvracení	vzácné	méně časté	časté
	Gastritida	vzácné		
	Abdominální diskomfort		vzácné	vzácné
	Nauzea			časté
	Pankreatitida			velmi vzácné

Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce/onemocnění jater	vzácné ²	vzácné ²	
	Žloutenka			vzácné
	Cholestáza			vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí)	vzácné	vzácné	
	Erytém	vzácné	vzácné	
	Pruritus	vzácné	méně časté	
	Vyrážka	vzácné	méně časté	časté
	Hyperhidróza	vzácné	méně časté	
	Kopřivka	vzácné	vzácné	časté
	Ekzém		vzácné	
	Polékový kožní výsev		vzácné	
	Toxický kožní výsev		vzácné	
	Lupus-like syndrom (syndrom připomínající lupus)			velmi vzácné
	Fotosenzitivní reakce			vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza			velmi vzácné
	Erythema multiforme			není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	méně časté	méně časté	
	Svalové spasmy (křeče v dolních končetinách)	méně časté	méně časté	není známo
	Myalgie	méně časté	méně časté	
	Artralgie	vzácné	vzácné	
	Bolest končetin (bolest dolních končetin)	vzácné	vzácné	
	Bolest šlach (příznaky připomínající tendinitidu)		vzácné	
	Systémový lupus erythematodes	vzácné ¹		velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin		méně časté	není známo
	Akutní selhání ledvin		méně časté	méně časté
	Glykosurie			vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektální dysfunkce	méně časté		časté
	Bolest na hrudi	méně časté	méně časté	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Onemocnění připomínající chřipku	vzácné	vzácné	
	Bolest	vzácné		
	Astenie (slabost)		méně časté	není známo
	Pyrexie			není známo
Vyšetření	Zvýšení kyseliny močové v krvi	méně časté	vzácné	
	Zvýšení kreatininu v krvi	vzácné	méně časté	
	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	vzácné	vzácné	
	Zvýšení jaterních enzymů	vzácné	vzácné	
	Snížení hemoglobinu		vzácné	

¹ Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh.

² Podrobnější informace jsou uvedeny níže v příslušných podbodech.

^a Nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených placebem i telmisartanem. V placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu (41,4 %) obvykle srovnatelný s placebem (43,9 %). Nežádoucí účinky uvedené výše byly shromážděny ze všech klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi telmisartanem nebo u pacientů ve věku 50 let a starších s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormální jaterní funkce/porucha jater

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

Sepse

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

Intersticiální plicní onemocnění

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi hydrochlorothiazidem a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Intestinální angioedém

Po užití antagonistů receptoru pro angiotenzin II byly hlášeny případy intestinálního angioedému (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování telmisartanu u člověka. Stupeň odstraňování hydrochlorothiazidu hemodialýzou není znám.

Příznaky

Nejnápadnějšími projevy nadměrné dávky telmisartanu byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratě, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie) a hypovolémií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalémie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmií spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo určitých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) a diuretika, ATC kód: C09DA07

Tolucombi je kombinací blokátoru receptoru angiotenzinu II - telmisartanu a thiazidového diuretika - hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou složek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větším měřítku, než jednotlivé složky v samostatném podání. Tolucombi vede při dávkování jednou denně k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

Mechanismus účinku

Telmisartan je perorálně účinný a specifický blokátor receptoru angiotenzinu II, subtypu receptoru 1 (AT₁). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem. Dávka telmisartanu 80 mg u zdravých dobrovolníků téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a snížením draslíku v séru. Pravděpodobně blokádou systému renin-angiotenzin-aldosteron má v kombinaci podávaný telmisartan tendenci bránit ztrátám draslíku spojeným s podáváním

hydrochlorothiazidu. Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 - 12 hodin.

Farmakodynamické účinky

Léčba esenciální hypertenze

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá celých 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantní monitorací krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80 % po dávkách telmisartanu 40 mg a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenzních léčivých přípravků (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Ve dvojité zaslepené kontrolované klinické studii (n = 687 pacientů k hodnocení účinnosti) byl u subjektů, kteří neodpovídali na léčbu kombinací 80 mg/12,5 mg, prokázán přírůstek účinku na snížení krevního tlaku při podávání kombinace 80 mg/25 mg, a to ve výši 2,7/1,6 mmHg (rozdíl adjustovaného průměru změn od výchozích hodnot systolického a diastolického krevního tlaku, STK/DTK). V následující studii s kombinací 80 mg/25 mg se krevní tlak dále snížil (což vedlo k celkovému snížení o 11,5/9,9 mmHg (STK/DTK)).

V souhrnné analýze dvou obdobných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií v trvání 8 týdnů proti valsartanu/hydrochlorothiazidu v dávce 160 mg/25 mg (n = 2121 pacientů k hodnocení účinnosti), byl prokázán významně větší účinek na snížení krevního tlaku 2,2/1,2 mmHg (STK/DTK, rozdíl ve změně adjustovaného průměru od výchozích hodnot) ve prospěch kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg.

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Kardiovaskulární prevence

Studie ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárních výsledcích u 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších, s anamnézou onemocnění koronárních tepen, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným poškozením cílových orgánů (například retinopatií, hypertrofií levé komory srdeční, makroalbuminurií nebo mikroalbuminurií), což představuje populaci s rizikem kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří následujících skupin léčby: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a byli sledováni po průměrnou dobu sledování 4,5 roku.

Telmisartan vykázal podobný účinek jako ramipril při snížení primárního kombinovaného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání. Výskyt primárního cílového parametru byl podobný u skupiny telmisartanu (16,7 %) a skupiny ramiprilu (16,5 %). Poměr rizik pro telmisartan oproti

ramiprilu byl 1,01 (97,5% CI 0,93–1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019 při rozpětí 1,13). Frekvence mortality ze všech příčin byla 11,6 % u pacientů léčených telmisartanem a 11,8 % u pacientů léčených ramiprilem.

Bylo zjištěno, že telmisartan je podobně účinný jako ramipril v předem specifikovaném sekundárním cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90–1,08), p (non-inferiorita) = 0,0004], primárním cílovém parametru referenční studie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), která zkoumala účinek ramiprilu proti placebo.

Studie TRANSCEND randomizovala pacienty, kteří netolerují ACE inhibitory s jinak podobnými kritérii pro zařazení jako studie ONTARGET k telmisartanu 80 mg (n = 2954) nebo placebo (n = 2972) a oboje bylo podáváno ke standardní léčbě. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání) nebyl nalezen [15,7 % ve skupině telmisartanu a 17,0 % ve skupině placebo s poměrem rizik 0,92 (95% CI 0,81–1,05; p = 0,22)]. Přínos telmisartanu ve srovnání s placebem byl potvrzen v předem specifikovaném sekundárním kombinovaném cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76–1,00; p = 0,048)]. Přínos na kardiovaskulární mortalitu potvrzen nebyl (poměr rizik 1,03, 95% CI 0,85–1,24).

Kašel a angioedém byly hlášeny méně často u pacientů léčených telmisartanem, než u pacientů léčených ramiprilem, zatímco hypotenze byla hlášena častěji u telmisartanu.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch oproti ramiprilu nebo telmisartanu samotnému. Při kombinaci byla numericky vyšší kardiovaskulární mortalita a mortalita ze všech příčin. V rameni s kombinací byl navíc významně vyšší výskyt hyperkalemie, selhání funkce ledvin, hypotenze a synkopy. Proto se použití kombinace telmisartanu s ramiprilem u této populace nedoporučuje.

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

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Pro více informací viz výše v bodě „Kardiovaskulární prevence“.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým

onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/hydrochlorothiazidu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známy.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi hydrochlorothiazidem a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek hydrochlorothiazidu ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí hydrochlorothiazidu: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100,000$ mg) (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím telmisartan/hydrochlorothiazid u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání hydrochlorothiazidu a telmisartanu nedochází u zdravých dobrovolníků k vzájemnému ovlivnění farmakokinetiky jednotlivých látek.

Absorpce:

Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5–1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42 %, v dávce 160 mg 58 %. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Po 3 hodinách po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje. Hydrochlorothiazid: Po perorálním podání fixní kombinace je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0–3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativního renálního vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60 %.

Distribuce:

Telmisartan je významně vázán na plazmatické proteiny (>99,5 %), především na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě.

Hydrochlorothiazid je z 64 % vázán na bílkoviny v plazmě a jeho distribuční objem je $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformace:

Telmisartan je metabolizován konjugací na farmakologicky neaktivní acylglukuronid. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky

telmisartanu značeného ^{14}C představuje glukuronid přibližně 11 % měřené radioaktivity v plazmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny. Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován.

Eliminace:

Telmisartan: Po intravenózním i po perorálním podání byla většina ^{14}C značeného telmisartanu v podané dávce (> 97 %) vyloučena stolicí cestou biliární sekrece. Jen nepatrné množství bylo nalezeno v moči. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1 500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl větší než 20 hodin.

Hydrochlorothiazid je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60 % perorální dávky je eliminováno během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250–300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10–15 hodin.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20 - 160 mg není lineární díky většímu než proporcionálnímu nárůstu plazmatických koncentrací ($C_{\max}$ a AUC) při narůstajících dávkách. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje. Hydrochlorothiazid vykazuje lineární farmakokinetiku.

Farmakokinetika u specifických populací

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu pacientů starších a pacientů mladších se neliší.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2–3× vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen shledána významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávkování není nutná. Existovala zde tendence k vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí podstupujících dialýzu byla pozorována nižší plazmatická koncentrace. U jedinců s renální insuficiencí je telmisartan významně vázán na plazmatické proteiny a nelze jej odstranit dialýzou. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. U pacientů s poruchou renální funkce je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S fixní kombinací dávek 80 mg/25 mg nebyly provedeny žádné dodatečné předklinické studie.

V dřívějších předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici, jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a blokátorů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst dusíku močoviny

a kreatininu), zvýšení plazmatické reninové aktivity, hypertrofie/hyperplázie renálních juxtaglomerulárních buněk a postižení žaludeční sliznice. Lézím žaludeční sliznice bylo možno zabránit nebo je zmírnit perorálním dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu. Nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na samčí nebo samičí fertilitu.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. U telmisartanu nebyla prokázána mutagenicita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích *in vitro* a žádná kancerogenita u potkanů a myší. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek. Toxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyprolosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mannitol
Meglumin
Povidon (K30)
Bezvodý koloidní oxid křemičitý
Hydroxid sodný (E524)
Natrium-stearyl-fumarát
Sorbitol (E420)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistry (OPA/Al/PVC fólie //Al fólie): 3 roky
Blistry (OPA/Al/PE fólie s vysoušedlem//Al fólie): 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (OPA/Al/PVC fólie //Al fólie): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 a 100 × 1 tableta v krabici.
Blistry (OPA/Al/PE fólie s vysoušedlem//Al fólie): 14 × 1 a 98 × 1 tableta v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.03.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 08.01.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Aktualizovaný RMP se předkládá do schváleného termínu výborem CHMP.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta.

Blistr (OPA/Al/PVC fólie //Al fólie):

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
30 × 1 tableta
56 × 1 tableta
60 × 1 tableta
84 × 1 tableta
90 × 1 tableta
98 × 1 tableta
100 × 1 tableta

Blistr (OPA/Al/PE fólie s vysoušedlem//Al fólie):

14 × 1 tableta
98 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jen na blistrech se 7 tabletami

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta.

Blistr (OPA/Al/PVC fólie //Al fólie):

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
30 × 1 tableta
56 × 1 tableta
60 × 1 tableta
84 × 1 tableta
90 × 1 tableta
98 × 1 tableta
100 × 1 tableta

Blistr (OPA/Al/PE fólie s vysoušedlem//Al fólie):

14 × 1 tableta
98 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jen na blistrech se 7 tabletami

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta.

Blistr (OPA/Al/PVC fólie //Al fólie):

14 × 1 tableta
28 × 1 tableta
30 × 1 tableta
56 × 1 tableta
60 × 1 tableta
84 × 1 tableta
90 × 1 tableta
98 × 1 tableta
100 × 1 tableta

Blistr (OPA/Al/PE fólie s vysoušedlem//Al fólie):

14 × 1 tableta
98 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

tolucombi 80 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jen na blistrech se 7 tabletami

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety

telmisartan/hydrochlorothiazid

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Tolucombi a k čemu se používá

Tolucombi je kombinace dvou léčivých látek, telmisartanu a hydrochlorothiazidu v jedné tabletě. Obě tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak.

- Telmisartan patří mezi léčiva známá jako blokátory receptoru angiotenzinu II. Angiotenzin II, látka vyskytující se přirozeně v těle, navozuje zúžení krevních cév a tedy zvýšení krevního tlaku. Telmisartan tento účinek angiotenzinu II blokuje, rozšiřuje cévy, a tím snižuje krevní tlak.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků, které se nazývají thiazidová diuretika (močopudné léky). Způsobují zvýšení vylučování moči, což vede ke snížení krevního tlaku.

Pokud se vysoký krevní tlak neléčí, může navodit poškození krevních cév v řadě orgánů, které může někdy vést k srdeční příhodě, selhání srdce nebo ledvin, mozkové mrtvici nebo slepotě. Až do vzniku těchto stavů pacient obvykle žádné příznaky vysokého krevního tlaku nepozoruje. Proto je pravidelné sledování krevního tlaku důležité k ověření, zda jsou jeho hodnoty v normálním rozmezí.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) je používán k léčbě vysokého krevního tlaku (esenciální hypertenze) u dospělých pacientů, u kterých není krevní tlak dostatečně upraven při použití samotného telmisartanu.

Tolucombi (80 mg/25 mg) je používán k léčbě vysokého krevního tlaku (esenciální hypertenze) u dospělých pacientů, u kterých není krevní tlak dostatečně upraven při použití přípravku Tolucombi 80 mg/12,5 mg nebo u pacientů, kteří byli předtím léčeni telmisartanem a hydrochlorothiazidem, podávanými samostatně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tolucombi užívat

Neužívejte Tolucombi

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže jste alergický(á) na hydrochlorothiazid nebo na léky příbuzné sulfonamidům.
- jestliže jste více než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Tolucombi v časném těhotenství – viz bod Těhotenství.)
- jestliže máte těžkou poruchu funkce jater jako je cholestáza nebo obstrukce žlučových cest (obtíže s odtokem žluči z jater a ze žlučníku) nebo jinou poruchou.
- jestliže máte těžké onemocnění ledvin nebo anurii (vyloučíte méně než 100 ml moči denně).
- jestliže Váš lékař určí, že máte nízkou hladinu draslíku nebo vysokou hladinu vápníku v krvi, která se léčbou nezlepšila.
- pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Pokud se Vás týká některá z výše uvedených skutečností, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka před užitím přípravku Tolucombi.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tolucombi informujte svého lékaře, pokud trpíte nebo jste trpěl(a) jakýmkoli z následně uvedených stavů nebo onemocnění:

- Nízký krevní tlak (hypotenze); může se objevit tehdy, jestliže jste nedostatečně zavodnění (při dehydrataci způsobené nadměrnou ztrátou vody z těla), pokud je v těle nedostatek soli způsobený močopudnými léky (diuretiky), dietou s nízkým obsahem soli, průjemem, zvracením nebo hemofiltrací
- Onemocnění ledvin nebo transplantovaná ledvina
- zúžení tepny, která přivádí krev do ledviny, a to na jedné nebo na obou stranách (tzv. stenóza renální arterie)
- Onemocnění jater
- Srdeční potíže
- Cukrovka (diabetes)
- Dna
- Zvýšené hladiny aldosteronu (zadržování vody a solí v těle spojené s kolísáním hladin různých minerálů v krvi)
- Onemocnění nazývané systémový lupus erythematosus (nebo krátce „lupus“ či „SLE“), při kterém imunitní systém organismu útočí na vlastní tělo
- Léčivá látka hydrochlorothiazid může způsobovat neobvyklou reakci, která vede k poklesu zrakové ostrosti a ke vzniku bolestí oka. To mohou být příznaky prosáknutí cévnatky nebo zvýšeného tlaku uvnitř oka, ke kterému může dojít během hodin až týdnů při užívání přípravku Tolucombi. Tento stav může vést k trvalému poškození zraku, pokud není léčen.
- Jestliže jste prodělal(a) rakovinu kůže nebo se Vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během užívání přípravku Tolucombi si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.

Před užitím přípravku Tolucombi se poraďte se svým lékařem, jestliže užíváte:

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

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi. Viz také informace v bodě „Neužívejte Tolucombi“.

- jestliže užíváte digoxin.
- jestliže jste v minulosti při užívání hydrochlorothiazidu měl(a) dechové nebo plicní obtíže (včetně zánětu nebo tekutiny v plicích). Pokud se u Vás po užití přípravku Tolucombi objeví závažná dušnost nebo potíže s dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Poraďte se se svým lékařem, jestliže se u Vás po užití přípravku Tolucombi objeví bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Váš lékař rozhodne o další léčbě. Nepřestávejte užívat přípravek Tolucombi bez rady s lékařem.

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

Léčba hydrochlorothiazidem může vést k poruchám rovnováhy elektrolytů v těle. Mezi typické příznaky svědčící pro poruchu rovnováhy vody a elektrolytů patří suchost v ústech, slabost, letargie (chorobná spavost, netečnost), spavost, neklid, bolesti svalů nebo svalové křeče, pocit na zvracení (nauzea), zvracení, svalová únava a abnormálně rychlý srdeční rytmus (rychlejší než 100 úderů za minutu). Jestliže se u Vás projeví některý z uvedených příznaků, informujte svého lékaře.

Máte také oznámit svému lékaři, jestliže u sebe zjistíte zvýšenou citlivost kůže na účinky slunečního záření s projevy spálení (jako je zčervenání, svědění, otok, tvorba puchýřů), které se objevují rychleji než je běžné.

Jestliže Vás čeká chirurgická operace nebo narkóza, musíte informovat lékaře o tom, že užíváte přípravek Tolucombi.

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a Tolucombi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař bude možná potřebovat změnit dávkování některých přípravků nebo bude nutné přijmout jiná opatření. V určitých případech je třeba ukončit užívání některých léků. Při podávání současně s přípravkem Tolucombi to platí zejména o přípravcích, které jsou uvedeny v následujícím seznamu:

- Léky obsahující lithium, které se užívají k léčbě některých typů deprese.
- Léky spojené s nízkou hladinou draslíku v krvi (s hypokalémií), jako jsou jiné močopudné léky (diuretika), projímadla (například ricinový olej), kortikosteroidy (například prednison), hormon ACTH, amfotericin (lék proti plísním), karbenoxolon (užívaný k léčbě vředů v ústech), sodná sůl penicilinu G (antibiotikum), kyselina salicylová a od ní odvozené přípravky.
- jódované kontrastní látky, které se používají při vyšetření pomocí snímkování.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi - draslík šetřící močopudné léky (diuretika), přípravky doplňující draslík, náhražky soli obsahující draslík, inhibitory ACE, cyklosporin (imunitu potlačující lék) a další léčivé přípravky jako je heparin sodný (přípravek působící proti srážení krve).
- Léky, které jsou ovlivněny změnami hladiny draslíku v krvi, jako jsou léky užívané při onemocnění srdce (například digoxin), nebo léky užívané ke kontrole srdečního rytmu (například chinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), léky užívané u mentálních poruch (například thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin) a jiné léky, jako určitá antibiotika (například sparfloxacin, pentamidin), nebo určité léky užívané při léčbě alergických reakcí (například terfenadin).
- Léky používané při léčbě diabetu (inzuliny nebo perorální přípravky, jako je metformin).
- Cholestyramin a kolestipol, tj. léky ke snížení hladiny tuků v krvi.
- Léky zvyšující krevní tlak, jako je noradrenalin.
- Léky uvolňující svalové napětí, jako je tubokurarin.
- Léky doplňující přísun vápníku a vitamínu D.
- Anticholinergní léky (léky používané k léčbě řady onemocnění, jako jsou křeče v oblasti trávicího traktu, bolestivé stahy močového měchýře, astma, kinetóza - nevolnost při jízdě dopravními prostředky, bolestivé svalové stahy, Parkinsonova nemoc, nebo jako pomocné léky při anestezii), například atropin a biperiden.

- Amantadin (lék používaný k léčbě Parkinsonovy nemoci a také k léčbě nebo prevenci určitých onemocnění způsobených virem).
- Jiné přípravky užívané k léčbě vysokého krevního tlaku, kortikosteroidy, léky proti bolesti (například nesteroidní protizánětlivé léky [NSAIDs]), přípravky k léčbě rakoviny, dny nebo artritidy.
- Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte Tolucombi“ a „Upozornění a opatření“).
- Digoxin.

Tolucombi může zvýraznit účinek jiných léků ke snížení krevního tlaku nebo léků, které mají potenciál krevní tlak snižovat (např. baklofen, amifostin). Krevní tlak může být dále snížen alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Můžete to pocítit jako závrať, když vstanete. Pokud při užívání přípravku Tolucombi nastane potřeba přizpůsobit dávku jiného léku, musíte se poradit s lékařem.

Účinek přípravku Tolucombi může být omezen při současném užívání léků ze skupiny NSA (jde o tzv. nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen).

Tolucombi s jídlem a alkoholem

Tolucombi lze užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Vyhnete se konzumaci alkoholu, dokud se neporadíte s lékařem. Požití alkoholu může vést k výraznějšímu poklesu krevního tlaku a/nebo ke zvýšení rizika vzniku závratí či mdloby.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Tolucombi se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou při užívání přípravku Tolucombi cítit závrať, omdlévat nebo mít pocit, že se vše kolem nich točí. Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Tolucombi obsahuje mléčný cukr (laktózu), sorbitol a sodík

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

Tolucombi 40 mg/12,5 mg obsahuje 147,04 mg sorbitolu v jedné tabletě, což při tělesné hmotnosti 29,8 kg odpovídá dávce 5 mg/kg/den.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg a Tolucombi 80 mg/25 mg obsahují 294,08 mg sorbitolu v jedné tabletě, což při tělesné hmotnosti 58,8 kg odpovídá dávce 5 mg/kg/den.

Pacienti s hmotností 58,8 kg nebo méně musí vzít na vědomí, že sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Tolucombi užívá

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

Doporučená dávka přípravku Tolucombi je jedna tableta denně. Snažte se užívat tabletu každý den ve stejnou dobu. Tolucombi můžete užívat spolu s jídlem i bez jídla. Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou nebo jiným nealkoholickým nápojem. Pokud lékař neurčí jinak, je důležité užívat Tolucombi každý den.

Pokud Vaše játra nepracují správně, obvyklá dávka nemá překročit 40 mg telmisartanu jednou denně.

Jestliže jste užil(a) více Tolucombi, než jste měl(a)

Pokud nedopatřením užijete příliš mnoho tablet, mohou se objevit příznaky, jako je nízký krevní tlak a rychlý srdeční tep. Též byl hlášen pomalý srdeční tep, závratě, zvracení, pokles funkce ledvin až selhání funkce ledvin. Z důvodu obsahu hydrochlorothiazidové složky může dojít též k významnému snížení krevního tlaku a krevní hladiny draslíku, což může vyvolat pocit na zvracení, spavost a svalové křeče a/nebo nepravidelný srdeční tep spojený se současným užíváním léčivých přípravků jako je digitalis nebo některé antiarytmické léčby. Poradte se ihned s lékařem, lékárníkem, nebo na nejbližším pohotovostním oddělení nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Tolucombi

Pokud zapomenete užít pravidelnou dávku léku, nemějte obavy. Užijte ji ihned, jakmile si to uvědomíte, a poté pokračujte v předchozím dávkovacím schématu. Pokud byste si jeden den svou dávku léku nevzali, vezměte si další den normální dávku. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

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

Sepse* (často nazývaná "otrava krve"), je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), vznik puchýřů a olupování horní vrstvy kůže (toxická epidermální nekrolýza); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1 000) nebo velmi vzácné (toxická epidermální nekrolýza: může se vyskytnout až u 1 pacienta z 10 000), ale jsou extrémně závažné a pacienti mají tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře.

Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Tolucombi.

Možné nežádoucí účinky přípravku Tolucombi:

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

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

Pokles hladiny draslíku v krvi, úzkost, mdloba (synkopa), pocity brnění, mravenčení (parestézie), pocity závratě (vertigo), rychlá srdeční činnost (tachykardie), poruchy srdečního rytmu, nízký krevní tlak, prudký pokles krevního tlaku po postavení, krátký dech (dušnost), průjem, sucho v ústech, plynatost, bolesti v zádech, stahy svalů (spasmy), bolesti svalů, poruchy erekce (neschopnost dosáhnout a udržet erekci), bolesti na hrudi, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1 000):

Zánět plic (zánět průdušek), bolest v krku, zánět vedlejších dutin nosních, zvýšená hladina kyseliny močové, nízká hladina sodíku, pocity smutku (deprese), potíže s usínáním (nespavost), poruchy spánku, poruchy zraku, rozmazané vidění, dechové potíže, bolest břicha, zácpa, pocit nadmutí břicha (dyspepsie), nevolnost (zvracení), zánět žaludku (gastritida), jiná než normální jaterní funkce (tento nežádoucí účinek se vyskytuje s větší pravděpodobností u japonských pacientů), zčervenání kůže (erytém), alergické reakce, jako je svědění nebo vyrážka, zvýšené pocení, kopřivka (urtikárie), bolest kloubů (artralgie) a bolest v končetinách (bolest nohou), svalové křeče, aktivace nebo zhoršení systémového lupus erythematosus (onemocnění, při kterém imunitní systém organismu útočí na vlastní tělo a které způsobuje bolesti kloubů, kožní vyrážky a horečku); chřipkovité onemocnění, bolest, zvýšení hladiny kreatininu, jaterních enzymů nebo kreatinfosfokinázy v krvi.

Nežádoucí účinky hlášené u jednotlivých léčivých látek mohou být možným nežádoucím účinkem u přípravku Tolucombi, i když nebyly v klinických studiích s přípravkem pozorovány.

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny další, následně uvedené nežádoucí účinky:

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

Infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších nosních dutin - sinusitida, běžné nachlazení), infekce močových cest, infekce močového měchýře, nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku, zpomalení srdeční činnosti (bradykardie), kašel, zhoršení funkce ledvin včetně náhlého selhání ledvin, slabost.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1 000):

Pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie), zvýšení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), závažné alergické reakce (například precitlivělost, anafylaktická reakce), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), ospalost, žaludeční nevolnost, ekzém (porucha kůže), polékový kožní výsev, toxický kožní výsev, bolest šlach (příznaky připomínající tendinitidu neboli zánět šlach), pokles hemoglobinu (krevní bílkovina),.

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

Progresivní zjizvení plicní tkáně (intersticiální plicní onemocnění)**.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných dat určit)

Intestinální angioedém: po užití podobných přípravků byl hlášen otok střeva s určitými příznaky, například bolestí břicha, pocitem na zvracení, zvracením a průjemem.

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

** Během podávání telmisartanu byly hlášeny případy progresivního zjizvení plicní tkáně. Nicméně není známo, zda telmisartan byl jeho příčinou.

Hydrochlorothiazid

U pacientů užívajících samotný hydrochlorothiazid byly hlášeny další, následně uvedené nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10)

Zvýšení hladiny tuků v krvi.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):
Pocit na zvracení (nauzea), nízká hladina hořčíku v krvi, snížená chuť k jídlu.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 100)
Náhlé (akutní) selhání ledvin.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1 000):
Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby podlitin (malá tmavě červená místa na kůži nebo jiných tkáních v důsledku krvácení), vysoká hladina vápníku v krvi, vysoká hladina cukru v krvi, bolesti hlavy, nepříjemné pocity v břiše, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka), nadměrné množství žlučových látek v krvi (cholestáza), reakce z citlivosti na světlo, nekontrolované hladiny glukózy v krvi u pacientů s diagnózou cukrovky (diabetes mellitus), přítomnost cukru v moči (glykosurie).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):
Jiný než normální rozklad červených krvinek (hemolytická anémie), neschopnost kostní dřeně správně fungovat, snížení počtu bílých krvinek (leukopenie, agranulocytóza), závažné alergické reakce (například precitlivělost), zvýšené pH následkem nízké hladiny chloridů v krvi (narušená rovnováha kyselých a zásaditých látek, hypochloremická alkalóza), akutní respirační tíseň (známky zahrnují závažnou dušnost, horečku, slabost a zmatenost), zánět slinivky břišní, syndrom podobný systémovému lupusu (onemocnění připomínající systémový lupus erythematodes, kdy imunitní systém útočí na vlastní tělo), zánět krevních cév (nekrotizující vaskulitida).

Není známo (frekvenci nelze určit z dostupných údajů):
Zánět slinných žláz, rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor), nedostatek krvinek (aplastická anémie), pokles ostrosti zraku a vznik bolestí oka (možné příznaky prosáknutí cévnatky (efuze cévnatky) nebo akutního glaukomu s uzavřeným úhlem), kožní poruchy jako je zánět krevních cév v kůži, zvýšená citlivost k slunečnímu světlu, vyrážka, zčervenání kůže, tvorba puchýřů na rtech, v očích nebo ústech, odlupování kůže, horečka (možné příznaky erythema multiforme), slabost, porucha ledvin.

V ojedinělých případech dochází ke vzniku nízké hladiny sodíku doprovázené příznaky souvisejícími s mozkem nebo nervy (pocit na zvracení, zhoršující se schopnost orientace, nedostatek zájmu nebo energie).

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Tolucombi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6. Obsah balení a další informace

Co Tolucombi obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartan a hydrochlorothiazid.
Jedna tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.
- Pomocnými látkami jsou hypromelosa, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, mannitol, meglumin, povidon (K30), červený oxid železitý (E172) – jen u 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg, bezvodý koloidní oxid křemičitý, hydroxid sodný (E524), Natrium-stearyl-fumarát, sorbitol (E420) a žlutý oxid železitý (E172) – jen u 80mg/25 mg. Viz bod 2 „Tolucombi obsahuje mléčný cukr (laktózu), sorbitol a sodík“.

Jak Tolucombi vypadá a co obsahuje toto balení

40 mg/12,5 mg tablety: bílé až téměř bílé nebo růžovobílé na jedné straně a mramorovaně růžové na druhé straně, dvouvrstvé bikonvexní oválné tablety, rozměry tablety 15 mm × 7 mm.

80 mg/12,5 mg tablety: bílé až téměř bílé nebo růžovobílé na jedné straně a mramorovaně růžové na druhé straně, dvouvrstvé bikonvexní oválné tablety, rozměry tablety 18 mm × 9 mm.

80 mg/25 mg tablety: bílé až žlutobílé na jedné straně a mramorovaně žluté na druhé straně, dvouvrstvé bikonvexní oválné tablety, rozměry tablety 18 mm × 9 mm.

Blistry (OPA/Al/PVC fólie //Al fólie): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 a 100 × 1 tableta v krabici.

Blistry (OPA/Al/PE fólie s vysoušedlem//Al fólie): 14 × 1 a 98 × 1 tableta v krabici.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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