

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg δισκία

Tolucombi 80 mg/12,5 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο 40 mg/12,5 mg περιέχει 57 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 147,04 mg σορβιτόλης (E420).

Κάθε δισκίο 80 mg/12,5 mg περιέχει 114 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 294,08 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg δισκία

Λευκά έως υπόλευκα ή ελαφρώς ροδόχρουν-λευκά στη μία όψη και ροδόχρουν με νερά μαρμάρου στην αντίθετη όψη του αμφίκυρτου οβάλ δισκίου δύο στρωμάτων, διαστάσεις δισκίου 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg δισκία

Λευκά έως υπόλευκα ή ελαφρώς ροδόχρουν-λευκά στη μία όψη και ροδόχρουν με νερά μαρμάρου στην αντίθετη όψη του αμφίκυρτου οβάλ δισκίου δύο στρωμάτων, διαστάσεις δισκίου 18 mm x 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων Tolucombi (40 mg τελμισαρτάνης/12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης και 80 mg τελμισαρτάνης/12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης) ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία τελμισαρτάνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Tolucombi πρέπει να λαμβάνεται από ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία τελμισαρτάνης. Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με καθένα από τα δύο συστατικά πριν την αλλαγή στο συνδυασμό σταθερών δόσεων. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο απευθείας αλλαγής από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.

- Το Tolucombi 40 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί μια φορά την ημέρα σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με τελμισαρτάνη 40 mg.
- Το Tolucombi 80 mg/12,5 mg μπορεί να χορηγηθεί μια φορά την ημέρα σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με τελμισαρτάνη 80 mg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει το Tolucombi 40 mg/12,5 mg μία φορά την ημέρα. Το Tolucombi δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (βλ.παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tolucombi σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Tolucombi είναι για άπαξ ημερήσια χορήγηση από του στόματος και πρέπει να λαμβάνονται με υγρό, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε άλλες ουσίες παράγωγα σουλφοναμιδών (καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν παράγωγο σουλφοναμίδης).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Χολόσταση και αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).
- Ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία.

Η ταυτόχρονη χρήση του Tolucombi με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κύηση

Η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί κύηση, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν θεωρείται απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική αγωγή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Tolucombi δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με χολόσταση, αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3), καθώς η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Αυτοί οι ασθενείς αναμένεται να έχουν μειωμένη ηπατική κάθαρση για την τελμισαρτάνη.

Επιπροσθέτως, το Tolucombi θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, καθώς μικρές αλλαγές στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Tolucombi σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό όταν αυτοί υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Το Tolucombi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Tolucombi σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού. Η εμπειρία με το Tolucombi είναι περιορισμένη σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία, ως εκ τούτου, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου, κρεατινίνης και ουρικού οξέος στον ορό. Αζωθαιμία σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία που οφείλονται σε ισχυρή διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν τη χορήγηση του Tolucombi.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση του Tolucombi δεν συνιστάται.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, ή υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανοχή στη γλυκόζη, ενώ μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία σε διαβητικούς ασθενείς υπό θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα και αγωγή με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών, όταν ενδείκνυται. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων έχει συσχετισθεί με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Εντούτοις, στη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Tolucombi, έχουν αναφερθεί ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις. Υπερουριχαιμία ή συμπτωματική ουρική αρθρίτιδα μπορεί να προκληθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Όπως και με οποιοδήποτε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να διενεργείται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Οι θειαζίδες, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών (περιλαμβανομένων των υποκαλιαιμίας, υπονατριάιμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι ξηροστομία, δίψα, εξασθένηση, λήθαργος, υπνηλία, ευερεθιστότητα, μυαλγίες ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, ολιγουρία, ταχυκαρδία, και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία ή έμετος (βλ. παράγραφο 4.8).

- Υποκαλιαιμία

Αν και υποκαλιαιμία μπορεί να αναπτυχθεί με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, ταυτόχρονη θεραπεία με τελμισαρτάνη μπορεί να μειώσει την επαγόμενη από το διουρητικό υποκαλιαιμία. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς με ανεπαρκή από του στόματος πρόσληψη ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή Αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παράγραφο 4.5).

- Υπερκαλιαιμία

Αντιστρόφως, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί, λόγω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AT1) από το συστατικό τελμισαρτάνη του Tolucombi. Αν και κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία δεν έχει τεκμηριωθεί με το Tolucombi, παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδη διαβήτη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή με το Tolucombi (βλ. παράγραφο 4.5).

- Υπονατριάιμία και υποχλωραιμική αλκάλωση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Tolucombi θα μείωνε ή θα εμποδίζει την ανάπτυξη υπονατριάιμίας που οφείλεται σε διουρητικά. Το έλλειμμα χλωριούχων είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

- Υπερασβεστιαμία

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου και να προκαλέσουν ελαφρά και διαλείπουσα αύξηση του ασβεστίου ορού χωρίς την παρουσία γνωστών μεταβολικών διαταραχών του ασβεστίου. Έντονη υπερασβεστιαμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν από την εκτέλεση των δοκιμασιών λειτουργίας των παραθυρεοειδών.

- Υπομαγνησιαμία

Έχειδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση μαγνησίου, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπομαγνησιαμία (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη, σορβιτόλη και νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Tolucombi 40 mg/12,5 mg περιέχει 147,04 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο, το οποίο ισοδυναμεί με 5 mg/kg/ημέρα, εάν το σωματικό βάρος είναι 29,8 kg.

Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται ταυτόχρονα.

Το Tolucombi 80 mg/12,5 mg περιέχει 294,08 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο, το οποίο ισοδυναμεί με 5 mg/kg/ημέρα, εάν το σωματικό βάρος είναι 58,8 kg. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται ταυτόχρονα. Ασθενείς που ζυγίζουν 58,8 kg ή λιγότερο με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Εθνοτικές διαφορές

Όπως και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, η τελμισαρτάνη φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε έγχρωμους ασθενείς από ότι σε μη έγχρωμους, πιθανώς λόγω του υψηλότερου επιπολασμού των χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον έγχρωμο υπερτασικό πληθυσμό.

Άλλα

Όπως και με οποιοδήποτε άλλο αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Γενικά

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό. Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου έχει αναφερθεί με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης.

Περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με τα θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν μια αντίδραση φωτοευαισθησίας παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Εάν η επαναχορήγηση του διουρητικού κριθεί απαραίτητη, συνιστάται προστασία των εκτεθειμένων περιοχών στο ηλιακό φως ή σε τεχνητή ακτινοβολία UVA.

Αποκόλληση του Χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδη, μπορεί να προκαλέσει μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μείωσης της οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και συνήθως παρουσιάζονται εντός ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας το οποίο δεν έχει αντιμετωπιστεί με θεραπευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης. Η κύρια αντιμετώπιση είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης το ταχύτερο δυνατό.

Μπορεί να χρειαστεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο άμεσης ιατρικής ή χειρουργικής αγωγής εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή στην πενικιλίνη.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης.

Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν σε τακτική βάση το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης ενδεχομένως της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Tolucombi θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λίθιο

Κατά τη συγχορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα. Σπάνιες περιπτώσεις έχουν επίσης αναφερθεί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (περιλαμβανομένου και του Tolucombi). Η συγχορήγηση λιθίου και Tolucombi δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν αυτός ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχος πενικιλίνη G, σαλικυλικό οξύ και παράγωγα).

Εάν οι ουσίες αυτές συνταγογραφηθούν με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης-τελμισαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν τη δράση της υδροχλωροθειαζίδης στα επίπεδα καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου ή να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία (π.χ. αναστολείς MEA, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, κυκλοσπορίνη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα όπως η νατριούχος ηπαρίνη).

Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφηθούν με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης-

τελμισαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Βάσει της εμπειρίας από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επιβραδύνουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης, η συγχορήγηση των παραπάνω φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση στα επίπεδα καλίου του ορού και, συνεπώς, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές καλίου του ορού

Συνιστώνται περιοδικός έλεγχος του καλίου ορού και ΗΚΓ όταν το Tolucombi χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές καλίου του ορού (π.χ. καρδιακές γλυκοσίδες, αντιαρρυθμικά) και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (τα οποία περιλαμβάνουν ορισμένα αντιαρρυθμικά), όντας η υποκαλιαιμία ένας προδιαθεσικός παράγοντας για πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

- κατηγορίας Ia αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη)
- κατηγορίας III αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη)
- μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφλουπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλιπρίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη)
- άλλα (π.χ. βεπριδίνη, σιζαπρίδη, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη IV)

Καρδιακές γλυκοσίδες

Υποκαλιαιμία επαγόμενη από θειαζίδες ή υπομαγνησιαιμία ευνοούν τη ανάπτυξη αρρυθμιών που προκαλούνται από τις καρδιακές γλυκοσίδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Διγοξίνη

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση (49%) της διγοξίνης στο πλάσμα και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, την προσαρμογή και τη διακοπή της τελμισαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Η τελμισαρτάνη μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (από του στόματος παράγοντες και ινσουλίνη)

Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετοφορμίνη

Η μετοφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή: υπάρχει κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες χολεστιπόλης

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών και τις αντιυπερτασικές δράσεις των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι

ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης και πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Οπότε ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, κυρίως στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

Σε μια μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2,5 φορές στην AUC₀₋₂₄ και C_{max} της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη)

Η επίδραση των αγγειοσυσπαστικών αμινών μπορεί να ελαττωθεί.

Μη αποπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη)

Η επίδραση των μη αποπολωτικών χαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Η προσαρμογή της δοσολογίας των ουρικοζουρικών φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δοσολογίας της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικού διουρητικού μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Άλατα ασβεστίου

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα ασβεστίου ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Εάν πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται και η δοσολογία ασβεστίου να προσαρμόζεται ανάλογα.

Βήτα-αποκλειστές και διαζοξίδη

Η υπεργλυκαιμική επίδραση των β-αποκλειστών και της διαζοξίδης μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών μέσω ελάττωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και της ταχύτητας κένωσης του στομάχου.

Αμανταδίνη

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ανεπιθύμητων αντιδράσεων της αμανταδίνης.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις τους.

Με βάση τα φαρμακολογικά τους χαρακτηριστικά θα πρέπει να αναμένεται ότι τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης: Βακλοφένη, αμιφοστίνη. Επίσης, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από τη χρήση οιοπνευματωδών, βαρβιτουρικών, ναρκωτικών ουσιών ή αντικαταθλιπτικών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του Tolucombi σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έδωσαν σαφή συμπεράσματα, παρ' όλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί μικρή αύξηση του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στον κίνδυνο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μπορεί να υπάρξει παρόμοιος κίνδυνος για αυτή τη θεραπευτική κατηγορία φαρμάκων. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί κύηση, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν θεωρείται απαραίτητο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική αγωγή.

Έκθεση σε αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχει γίνει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά την κύηση, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να επηρεάσει την εμβryo-πλακουντική αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβρυο και το νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε οίδημα κατά την κύηση, υπέρταση κυήσεως ή προεκλαμψία εξαιτίας του κινδύνου μειωμένου όγκου του πλάσματος και πλακουντικής υποαιμάτωσης, χωρίς ωφέλιμη επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σπάνιων περιπτώσεων όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη αγωγή.

Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Tolucombi κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Tolucombi δεν συνιστάται και είναι προτιμητέες εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή πρόωρων βρεφών.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε μεγάλες δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Tolucombi κατά το θηλασμό δεν συνιστάται. Εάν το Tolucombi χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, οι δόσεις πρέπει να διατηρούνται όσο πιο χαμηλές γίνεται.

Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tolucombi μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά ζάλη ή υπνηλία κατά τη λήψη του Tolucombi.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ζάλη. Σπάνια μπορεί να συμβεί σοβαρό αγγειοοίδημα ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε με το Tolucombi ήταν συγκρίσιμη με αυτή που αναφέρθηκε για τη μονοθεραπεία τελμισαρτάνης σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που περιέλαβαν 1.471 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν τελμισαρτάνη μαζί με υδροχλωροθειαζίδη (835) ή μονοθεραπεία τελμισαρτάνης (636). Συσχέτιση δόσης και ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αποδείχθηκε και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρουσίασαν συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία ή τη φυλή των ασθενών.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές δοκιμές και παρουσιάζονται πιο συχνά ($p \leq 0,05$) με τελμισαρτάνη μαζί με υδροχλωροθειαζίδη παρά με το εικονικό φάρμακο αναγράφονται παρακάτω ανάλογα με το οργανικό σύστημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με κάθε δραστικό συστατικό όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία αλλά οι οποίες δεν έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές μπορεί να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία με Tolucombi.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σπάνιες: Βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου¹

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Υποκαλιαιμία

Σπάνιες: Υπερουριχαιμία, υπονατρίαμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Άγχος

Σπάνιες: Κατάθλιψη

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Ζάλη

Όχι συχνές: Συγκοπή, παραισθησία
Σπάνιες: Αϋπνία, διαταραχές ύπνου

Οφθαλμικές διαταραχές
Σπάνιες: Οπτική διαταραχή, θάμβος οράσεως

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου
Όχι συχνές: Τίγγος

Καρδιακές διαταραχές
Όχι συχνές: Ταχυκαρδία, αρρυθμίες

Αγγειακές διαταραχές
Όχι συχνές: Υπόταση, ορθοστατική υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου
Όχι συχνές: Δύσπνοια
Σπάνιες: Αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)

Διαταραχές του γαστρεντερικού
Όχι συχνές: Διάρροια, ξηροστομία, μετεωρισμός
Σπάνιες: Κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος, γαστρίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Σπάνιες: Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία/ηπατική διαταραχή²

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Σπάνιες: Αγγειοοίδημα (ακόμη και με θανατηφόρα έκβαση), ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών
Όχι συχνές: Οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία
Σπάνιες: Αρθραλγία, μυϊκές κράμπες, πόνος σε άκρο

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Όχι συχνές: Στυτική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Όχι συχνές: Θωρακικός πόνος
Σπάνιες: Γριπώδης συνδρομή, πόνος

Παρακλινικές εξετάσεις
Όχι συχνές: Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος
Σπάνιες: Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αύξηση ηπατικού ενζύμου

1: Με βάση την εμπειρία από τη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

2: Για περαιτέρω περιγραφή, δείτε την υπο-παράγραφο “Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών”.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για κάποιο από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες για το Tolucombi, ακόμη και εάν δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές με αυτό το προϊόν.

Τελμισαρτάνη:

Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίσθηκαν με παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και τελμισαρτάνη.

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με την τελμισαρτάνη (41,4 %) ήταν συνήθως συγκρίσιμη με το εικονικό φάρμακο (43,9 %) σε δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω έχουν συγκεντρωθεί από όλες τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τελμισαρτάνη για υπέρταση ή σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτερους σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές: Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης της κυστίτιδας

Σπάνιες: Σήψη συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης³

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Αναιμία

Σπάνιες: Ηωσινοφιλία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Υπερευαισθησία, αναφυλακτικές αντιδράσεις

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Υπερκαλιαιμία

Σπάνιες: Υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: Βραδυκαρδία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες: Υπνηλία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Βήχας

Πολύ σπάνιες: Διάμεση πνευμονοπάθεια³

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Σπάνιες: Δυσφορία στομάχου

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σπάνιες: Έκζεμα, φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό εξάνθημα δέρματος

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Σπάνιες: Πάθηση των αρθρώσεων, άλγος τένοντα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: Εξασθένηση

Παρακλινικές εξετάσεις

Σπάνιες: Μειωμένη αιμοσφαιρίνη

3: Για περαιτέρω περιγραφή, δείτε την υπο-παράγραφο “Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών”

Υδροχλωροθειαζίδη:

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει ή να επιτείνει την υποογκαιμία, που μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση ηλεκτρολυτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα που έχουν αναφερθεί με τη χρήση υδροχλωροθειαζίδης ως μονοθεραπεία περιλαμβάνουν:

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Μη γνωστές: Σιελαδενίτιδα

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Μη γνωστές: Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Θρομβοπενία (ορισμένες φορές με πορφύρα)

Μη γνωστές: Απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, ανεπάρκεια του μυελού των οστών, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: Αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Μη γνωστές: Ανεπαρκής ρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Υπομαγνησιαίμια

Σπάνιες: Υπερασβεστιαίμια

Πολύ

σπάνιες: Υποχλωραιμική αλκάλωση

Μη γνωστές: Ανορεξία, όρεξη μειωμένη, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, υποογκαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Μη γνωστές: Ανησυχία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες: Κεφαλαλγία

Μη γνωστές: Αίσθημα ζάλης

Οφθαλμικές διαταραχές

Μη γνωστές: Ξανθοψία, αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Αγγειακές διαταραχές

Μη γνωστές: Νεκρωτική αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4. 4)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Ναυτία

Μη γνωστές: Παγκρεατίτιδα, δυσφορία στομάχου

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές: Ήκτερος ηπατοκυτταρικός, ήκτερος χολοστατικός

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, δερματική αγγειίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Μη γνωστές: Αδυναμία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: Διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία, γλυκοζουρία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστές: Πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Μη γνωστές: Αυξημένα τριγλυκερίδια

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία / διαταραχή του ήπατος

Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας / διαταραχής του ήπατος βάσει της εμπειρίας από τη μετά την κυκλοφορία με τελμισαρτάνη συνέβησαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σήψη

Στη δοκιμή PRoFESS, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σήψης με τελμισαρτάνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Το συμβάν μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με μηχανισμό προς το παρόν άγνωστο (βλ. παράγραφο 5.1).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας κατά την εμπειρία από τη μετά την κυκλοφορία σε χρονική συσχέτιση με τη λήψη τελμισαρτάνης. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός διαθέσιμων πληροφοριών για την τελμισαρτάνη σχετικά με την υπερδοσολογία σε ανθρώπους. Δεν έχει τεκμηριωθεί ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Συμπτώματα

Οι πιο σημαντικές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη ήταν υπόταση και ταχυκαρδία. Έχουν επίσης αναφερθεί βραδυκαρδία, ζάλη, έμετος, αύξηση της κρεατινίνης ορού, και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη σχετίζεται με ένδεια ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και υποογκαίμια ως αποτέλεσμα υπερβολικής διούρησης. Τα πιο συνήθη σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ναυτία και υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να

προκαλέσει μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει την αρρυθμία που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση καρδιακών γλυκοσιδών ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Αντιμετώπιση

Η τελμισαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και η αγωγή θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη λήψη και από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να χορηγηθούν ταχέως υποκατάστατα υγρών και ηλεκτρολυτών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες δρώντες στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA07.

Το Tolucombi είναι συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, της τελμισαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια αθροιστική αντιυπερτασική δράση, που μειώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά. Το Tolucombi χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος δόσης.

Μηχανισμός δράσης

Η τελμισαρτάνη είναι ένας αποτελεσματικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων υποτύπου 1 (τύπου AT₁) της αγγειοτενσίνης II για από του στόματος λήψη. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση σύνδεσής της στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT₁. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT₁ υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν έχει χημική συγγένεια με άλλους υποδοχείς, περιλαμβανομένων των AT₂ και άλλων λιγότερο χαρακτηρισμένων AT υποδοχέων. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, αλλά ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος και δεν αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκινίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται ενίσχυση των διαμεσολαβούμενων από τη βραδυκινίνη ανεπιθύμητων ενεργειών. Η δόση 80 mg τελμισαρτάνης χορηγούμενη σε υγιείς εθελοντές αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Αυτή η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι ανιχνεύσιμη μέχρι 48 ώρες.

Η υδροχλωροθειαζίδα είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών στα νεφρικά σωληνάκια, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε περίπου ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης συνίσταται στη μείωση του όγκου του πλάσματος, στην αύξηση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, στην αύξηση της έκκρισης αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις της δια των ούρων απώλειας καλίου και διττανθρακικών, και μειώσεις του καλίου ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, η συγχορήγηση τελμισαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια καλίου που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδα, η έναρξη της διούρησης λαμβάνει χώρα σε 2 ώρες, και το μέγιστο αποτέλεσμα εμφανίζεται περίπου στις 4 ώρες, ενώ η δράση διατηρείται για περίπου 6-12 ώρες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δραστηριότητα αρχίζει σταδιακά εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 - 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρείται σταθερά για 24 ώρες μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως δεικνύεται από μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από μετρήσεις που έγιναν στο χρονικό σημείο μέγιστης επίδρασης και ακριβώς πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης (στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ο λόγος βάσεως προς κορυφή ήταν σταθερά άνω του 80 % μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης).

Σε ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη ελαττώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με εκείνη των αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη, και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών η συχνότητα εμφάνισης ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης.

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) συνέκρινε τις επιδράσεις της τελμισαρτάνης, της ραμιπρίλης και του συνδυασμού τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης στις καρδιαγγειακές εκβάσεις σε 25.620 ασθενείς ηλικίας 55 ετών ή μεγαλύτερους με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, μακρο - ή μικρολευκωματινουρία), που αποτελεί ένα πληθυσμό με κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες τρεις ομάδες θεραπείας: τελμισαρτάνης 80 mg (n = 8.542), ραμιπρίλης 10 mg (n = 8.576), ή του συνδυασμού τελμισαρτάνης 80 mg με ραμιπρίλη 10 mg (n = 8.502), και παρακολυθηθήκαν για μια μέση διάρκεια παρατήρησης 4,5 χρόνων.

Η τελμισαρτάνη έδειξε παρόμοια επίδραση με τη ραμιπρίλη στη μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή της νοσηλείας για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν παρόμοια στις ομάδες τελμισαρτάνης (16,7 %) και ραμιπρίλης (16,5 %). Η αναλογία κινδύνου για την τελμισαρτάνη έναντι της ραμιπρίλης ήταν 1,01 (97,5 % CI 0,93 - 1,10, p (μη κατωτερότητας) = 0,0019, με ένα όριο 1,13). Το ποσοστό θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν 11,6 % και 11,8 % μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με τελμισαρτάνη και ραμιπρίλη, αντιστοίχως.

Η τελμισαρτάνη βρέθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη ραμιπρίλη στο προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [0,99 (97,5 % CI 0,90 - 1,08), p (μη κατωτερότητας) = 0,0004], το πρωτεύον τελικό σημείο στη μελέτη αναφοράς HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), η οποία είχε διερευνήσει την επίδραση της ραμιπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη TRANSCEND τυχαιοποίησε ασθενείς με δυσανεξία στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με κατά τα λοιπά κριτήρια ένταξης παρόμοια με την ONTARGET σε τελμισαρτάνη 80 mg (n = 2.954) ή εικονικό φάρμακο (n = 2.972), και τα δύο χορηγούμενα επιπλέον της τυπικής αγωγής. Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 4 χρόνια και 8 μήνες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά [15,7 % στην τελμισαρτάνη και 17,0 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με αναλογία κινδύνου 0,92 (95 % CI 0,81 - 1,05, p = 0,22)] στην επίπτωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Υπήρξαν ενδείξεις για όφελος της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο προκαθορισμένο δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [0,87 (95 % CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Δεν υπήρξαν ενδείξεις για όφελος στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα (αναλογία κινδύνου 1,03, 95 % CI 0,85 - 1,24).

Βήχας και αγγειοοίδημα αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τελμισαρτάνη σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραμιπρίλη, ενώ υπόταση αναφέρθηκε περισσότερο συχνά με τελμισαρτάνη.

Συνδυάζοντας την τελμισαρτάνη με τη ραμιπρίλη δεν προστέθηκε επιπλέον όφελος έναντι της μονοθεραπείας με ραμιπρίλη ή τελμισαρτάνη. Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν αριθμητικά υψηλότερη με το συνδυασμό. Επιπλέον, υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας, νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης και συγκοπής στην ομάδα του συνδυασμού. Συνεπώς, η χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό.

Στη δοκιμή «Αγωγή Προφύλαξης για Αποτελεσματική Πρόληψη Δεύτερων Εγκεφαλικών Επεισοδίων» (PROFESS) σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και μεγαλύτερους, οι οποίοι είχαν πρόσφατα υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σημειώθηκε αυξημένη επίπτωση σήψης με την τελμισαρτάνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 0,70 % σε σύγκριση με 0,49 % [Λόγος κινδύνου 1,43 (95 % διάστημα εμπιστοσύνης 1,00 - 2,06)]. Η επίπτωση των θανατηφόρων περιστατικών σήψης ήταν αυξημένη για ασθενείς που λάμβαναν τελμισαρτάνη (0,33 %) σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,16 %) [Λόγος κινδύνου 2,07 (95 % διάστημα εμπιστοσύνης 1,14 - 3,76)]. Το παρατηρηθέν αυξανόμενο ποσοστό εμφάνισης σήψης με χρήση τελμισαρτάνης μπορεί να είναι είτε τυχαίο εύρημα ή σχετιζόμενο με ένα προς το παρόν άγνωστο μηχανισμό.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και στη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλίσκιρένης σε μία καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός

θάνατος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Οι επιδράσεις του συνδυασμού σταθερών δόσεων τελμισαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό που αποτελούνταν από 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονταν 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥ 50.000 mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συγχορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και τελμισαρτάνης δεν φαίνεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική των επιμέρους ουσιών σε υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Τελμισαρτάνη: Μετά την από του στόματος χορήγηση οι μέγιστες συγκεντρώσεις τελμισαρτάνης επιτυγχάνονται σε 0,5 – 1,5 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης 40 mg και 160 mg ήταν 42 % και 58 %, αντίστοιχα. Η τροφή μειώνει ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης με μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου (AUC) κατά περίπου 6 %, στην περίπτωση του δισκίου 40 mg και κατά περίπου 19 % μετά από δόση 160 mg. Έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι παρόμοιες είτε η τελμισαρτάνη λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή. Η μικρή μείωση στην AUC δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Η τελμισαρτάνη δεν συσσωρεύεται σε αξιοσημείωτο βαθμό στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Υδροχλωροθειαζίδη: Μετά την από του στόματος χορήγηση Tolucombi, οι μέγιστες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης επιτυγχάνονται περίπου σε 1,0 - 3,0 ώρες μετά τη χορήγηση. Με βάση την αθροιστική νεφρική απέκκριση της υδροχλωροθειαζίδης η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου 60 %.

Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (> 99,5 %) κυρίως με την αλβουμίνη και την άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 500 λίτρα, υποδηλώνοντας επιπρόσθετη δέσμευση στους ιστούς. Η υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται κατά 68 % στις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 0,83 – 1,14 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης για να σχηματίσει ένα φαρμακολογικά ανενεργό ακυλ-γλυκουρονίδιο. Το γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας είναι ο μοναδικός μεταβολίτης που έχει αναγνωρισθεί στους ανθρώπους. Μετά από εφάπαξ δόση επισημασμένης με ^{14}C τελμισαρτάνης το γλυκουρονίδιο αντιπροσωπεύει περίπου το 11 % της μετρηθείσας ραδιενέργειας στο πλάσμα. Τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 δεν εμπλέκονται στο μεταβολισμό της τελμισαρτάνης. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο.

Αποβολή

Τελμισαρτάνη: Μετά από ενδοφλέβια ή από στόματος χορήγηση επισημασμένης με ^{14}C τελμισαρτάνης, το μεγαλύτερο μέρος της χορηγηθείσας δόσης (>97 %) αποβλήθηκε στα κόπρανα μέσω απέκκρισης δια της χολής. Μόνο ελάχιστες ποσότητες ανιχνεύτηκαν στα ούρα. Η ολική κάθαρση της τελμισαρτάνης στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση είναι >1.500 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν >20 ώρες.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου ως αμετάβλητη ουσία στα ούρα. Περίπου το 60 % της από του στόματος δόσης αποβάλλεται εντός 48 ωρών. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250 – 300 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10 – 15 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Τελμισαρτάνη: Η φαρμακοκινητική της από στόματος χορηγούμενης τελμισαρτάνης είναι μη γραμμική σε εύρος δόσεων από 20 – 160 mg με μεγαλύτερες από ότι αναλογικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα ($C_{\max}$ και AUC) με αυξανόμενες δόσεις. Η υδροχλωροθειαζίδη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δεν διαφέρει μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεαρότερων από 65 ετών.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις της τελμισαρτάνης στο πλάσμα είναι γενικά 2 – 3 φορές υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Εντούτοις στις κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε σημαντικά αυξημένη ανταπόκριση στην αρτηριακή πίεση ή στη συχνότητα εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης στις γυναίκες. Δεν ήταν απαραίτητη τροποποίηση της δοσολογίας. Υπήρξε μία τάση για υψηλότερες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα των γυναικών από ότι των ανδρών. Αυτό δεν θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση δεν συνεισφέρει στην κάθαρση της τελμισαρτάνης. Με βάση περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 60 ml/min, μέση τιμή περίπου 50 ml/min) δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η τελμισαρτάνη δεν απομακρύνεται από το αίμα με αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ο ρυθμός αποβολής της υδροχλωροθειαζίδης είναι ελαττωμένος. Σε μια τυπική μελέτη σε ασθενείς με μέση κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της υδροχλωροθειαζίδης ήταν αυξημένος. Σε λειτουργικά ανεφρικούς ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή είναι περίπου 34 ώρες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτες φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έως σχεδόν 100 %. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας που διεξήχθησαν με συγχορήγηση τελμισαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε νορμοτασικούς αρουραίους και σκύλους, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους δεν προκάλεσαν επιπρόσθετα ευρήματα που

να μην έχουν ήδη παρατηρηθεί με τη χορήγηση της κάθε ουσίας χωριστά. Τα τοξικολογικά ευρήματα που παρατηρήθηκαν φαίνεται να μην έχουν σημασία στη θεραπευτική χρήση σε ανθρώπους.

Τοξικολογικά ευρήματα επίσης καλώς αναγνωρισμένα από προκλινικές μελέτες με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ήταν: μείωση στις παραμέτρους της ερυθράς σειράς των κυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση του αζώτου ουρίας και της κρεατινίνης αίματος), αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων και βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου. Οι βλάβες του γαστρικού βλεννογόνου μπορούσαν να αποτραπούν/ελαχιστοποιηθούν με τη χορήγηση από του στόματος διαλύματος γλωριούχου νατρίου και την ομαδική συγκατοίκηση των ζώων. Στους σκύλους παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Αυτά τα ευρήματα θεωρείται ότι οφείλονται στη φαρμακολογική δραστηριότητα της τελμισαρτάνης.

Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη τερατογόνου δράσης, αλλά σε τοξικά επίπεδα δόσης τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγεννητική ανάπτυξη των απογόνων όπως χαμηλότερο σωματικό βάρος και καθυστέρηση στο άνοιγμα των ματιών.

Η τελμισαρτάνη δεν παρουσίασε καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνου δράσης και σχετικής κλαστογόνου δραστηριότητας σε *in vitro* μελέτες και καμία ένδειξη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς. Μελέτες με υδροχλωροθειαζίδη έχουν δείξει αμφίβολα αποτελέσματα για γονοτοξικές ή καρκινογόνες επιδράσεις σε μερικά πειραματικά μοντέλα.

Για την ενδεχόμενη εμβρυοτοξικότητα του συνδυασμού τελμισαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης βλ. παράγραφο 4.6.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό
Μαννιτόλη
Μεγλουμίνη
Ποβιδόνη (K30)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Οξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο
Νατρίου υδροξείδιο (E524)
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
Σορβιτόλη (E420)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PVC//φύλλο Al): 3 χρόνια
Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PE με ξηραντικό//φύλλο Al): 2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PVC//φύλλο Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 και 100 x 1 δισκίο σε κουτί.

Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PE με ξηραντικό//φύλλο Al): 14 x 1 και 98 x 1 δισκίο σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tolucambi 40 mg/12,5 mg δισκία

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

Tolucambi 80 mg/12,5 mg δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Μαρτίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolucombi 80 mg/25 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 114 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 294,08 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως ελαφρώς κιτρινωπά-λευκά στη μία όψη και κιτρινωπά με νερά μαρμάρου στην αντίθετη όψη του αμφίκυρτου οβάλ δισκίου δύο στρωμάτων, διαστάσεις δισκίου 18 mm x 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων Tolucombi (80 mg τελμισαρτάνης/25 mg υδροχλωροθειαζίδης) ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg τελμισαρτάνης/12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης) ή σε ενήλικες που έχουν προηγουμένως σταθεροποιηθεί σε τελμισαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδα χορηγούμενες χωριστά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Tolucombi πρέπει να λαμβάνεται από ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία τελμισαρτάνης. Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με καθένα από τα δύο συστατικά πριν την αλλαγή στο συνδυασμό σταθερών δόσεων. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο απευθείας αλλαγής από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.

- Το Tolucombi 80 mg/25 mg μπορεί να χορηγηθεί μια φορά την ημέρα σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς με Tolucombi 80 mg/12,5 mg ή σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως σταθεροποιηθεί σε τελμισαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδα χορηγούμενες χωριστά.

Το Tolucombi διατίθεται επίσης και σε περιεκτικότητες δόσεων 40 mg/12,5 mg και 80 mg/12,5 mg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει το Tolucombi 40 mg/12,5 mg μία φορά την ημέρα. Το Tolucombi δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (βλ.παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tolucombi σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Tolucombi είναι για άπαξ ημερήσια χορήγηση από του στόματος και πρέπει να λαμβάνονται με υγρό, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε άλλες ουσίες παράγωγα σουλφοναμιδών (καθώς η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν παράγωγο σουλφοναμίδης).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Χολόσταση και αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).
- Ανθεκτική στη θεραπεία υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία.

Η ταυτόχρονη χρήση του Tolucombi με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κύηση

Η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί κύηση, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν θεωρείται απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική αγωγή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Tolucombi δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με χολόσταση, αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3), καθώς η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Αυτοί οι ασθενείς αναμένεται να έχουν μειωμένη ηπατική κάθαρση για την τελμισαρτάνη.

Επιπροσθέτως, το Tolucombi θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, καθώς μικρές αλλαγές στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Tolucombi σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό όταν αυτοί υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Το Tolucombi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Tolucombi σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού. Η εμπειρία με το Tolucombi είναι περιορισμένη σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας νεφρική δυσλειτουργία, ως εκ τούτου, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου, κρεατινίνης και ουρικού οξέος στον ορό. Αζωθαιμία σχετιζόμενη με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία που οφείλονται σε ισχυρή διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν τη χορήγηση του Tolucombi.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκινένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκινένης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση του Tolucombi δεν συνιστάται.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, ή υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανοχή στη γλυκόζη, ενώ μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία σε διαβητικούς ασθενείς υπό θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα και αγωγή με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της

ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών, όταν ενδείκνυται. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων έχει συσχετισθεί με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Εντούτοις, στη δόση των 12,5 mg που περιέχεται στο Tolucombi, έχουν αναφερθεί ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις. Υπερουριχαιμία ή συμπτωματική ουρική αρθρίτιδα μπορεί να προκληθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Όπως και με οποιοδήποτε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να διενεργείται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Οι θειαζίδες, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών (περιλαμβανομένων των υποκαλιαιμίας, υπονατριάιμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι ξηροστομία, δίψα, εξασθένηση, λήθαργος, υπνηλία, ευερεθιστότητα, μυαλγίες ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, oligουρία, ταχυκαρδία, και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία ή έμετος (βλ. παράγραφο 4.8).

- Υποκαλιαιμία

Αν και υποκαλιαιμία μπορεί να αναπτυχθεί με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, ταυτόχρονη θεραπεία με τελμिसартάνη μπορεί να μειώσει την επαγόμενη από το διουρητικό υποκαλιαιμία. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς με ανεπαρκή από του στόματος πρόσληψη ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή Αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) (βλ. παράγραφο 4.5).

- Υπερκαλιαιμία

Αντιστρόφως, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί λόγω του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AT1) από το συστατικό τελμисартάνη του Tolucombi. Αν και κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία δεν έχει τεκμηριωθεί με το Tolucombi, παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, και σακχαρώδη διαβήτη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή με το Tolucombi (βλ. παράγραφο 4.5).

- Υπονατριάιμία και υποχλωραιμική αλκάλωση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Tolucombi θα μείωνε ή θα εμπόδιζε την ανάπτυξη υπονατριάιμίας που οφείλεται σε διουρητικά. Το έλλειμμα χλωριούχων είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

- Υπερασβεστιαμία

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου και να προκαλέσουν ελαφρά και διαλείπουσα αύξηση του ασβεστίου ορού χωρίς την παρουσία γνωστών μεταβολικών διαταραχών του ασβεστίου. Έντονη υπερασβεστιαμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν από την εκτέλεση των δοκιμασιών λειτουργίας των παραθυρεοειδών.

- Υπομαγνησιαμία

Έχει δείχθει ότι οι θειαζίδες αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση μαγνησίου, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπομαγνησιαμία (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη, σαρβιτόλη και νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 294,08 mg σαρβιτόλης σε κάθε δισκίο, το οποίο ισοδυναμεί με 5 mg/kg/ημέρα, εάν το σωματικό βάρος είναι 58,8 kg. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης

χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται ταυτόχρονα. Ασθενείς που ζυγίζουν 58,8 kg ή λιγότερο με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Εθνοτικές διαφορές

Όπως και με όλους τους άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, η τελμισαρτάνη φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε έγχρωμους ασθενείς από ότι σε μη έγχρωμους, πιθανώς λόγω του υψηλότερου επιπολασμού των χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον έγχρωμο υπερτασικό πληθυσμό.

Άλλα

Όπως και με οποιοδήποτε άλλο αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Γενικά

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό. Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου έχει αναφερθεί με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης. Περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με τα θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν μια αντίδραση φωτοευαισθησίας παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Εάν η επαναχορήγηση του διουρητικού κριθεί απαραίτητη, συνιστάται προστασία των εκτεθειμένων περιοχών στο ηλιακό φως ή σε τεχνητή ακτινοβολία UVA.

Αποκόλληση του Χοριοειδούς, Οξεία Μυωπία και Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδα, μπορεί να προκαλέσει μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μείωσης της οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και συνήθως παρουσιάζονται εντός ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας το οποίο δεν έχει αντιμετωπιστεί με θεραπευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης. Η κύρια αντιμετώπιση είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης το ταχύτερο δυνατό. Μπορεί να χρειαστεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο άμεσης ιατρικής ή χειρουργικής αγωγής εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή στην πενικιλίνη.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν σε τακτική βάση το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η

χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης ενδεχομένως της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Tolucombi θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η υδροχλωροθειαζίδα δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λίθιο

Κατά τη συγχορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα. Σπάνιες περιπτώσεις έχουν επίσης αναφερθεί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (περιλαμβανομένου και του Tolucombi). Η συγχορήγηση λιθίου και Tolucombi δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν αυτός ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενοξολόνη, νατριούχος πενικιλίνη G, σαλικυλικό οξύ και παράγωγα).

Εάν οι ουσίες αυτές συνταγογραφηθούν με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης-τελμισαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν τη δράση της υδροχλωροθειαζίδης στα επίπεδα καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου ή να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία (π.χ. αναστολείς MEA, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, κυκλοσπορίνη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα όπως η νατριούχος ηπαρίνη).

Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφηθούν με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης-τελμισαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Βάσει της εμπειρίας από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επιβραδύνουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης, η συγχορήγηση των παραπάνω φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση στα επίπεδα καλίου του ορού και, συνεπώς, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές καλίου του ορού

Συνιστώνται περιοδικός έλεγχος του καλίου ορού και ΗΚΓ όταν το Tolucombi χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές καλίου του ορού (π.χ. καρδιακές γλυκοσίδες, αντιαρρυθμικά) και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (τα οποία περιλαμβάνουν ορισμένα αντιαρρυθμικά), όντας η υποκαλιαιμία ένας προδιαθεσικός παράγοντας για πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

- κατηγορίας Ia αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη)
- κατηγορίας III αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη)
- μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφλουπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη)
- άλλα (π.χ. βεπριδίλη, σιζαπρίδη, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη IV)

Καρδιακές γλυκοσίδες

Υποκαλιαμμία επαγόμενη από θειαζίδες ή υπομαγνησισαμμία ευνοούν τη ανάπτυξη αρρυθμιών που προκαλούνται από τις καρδιακές γλυκοσίδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Διγοξίνη

Όταν η τελμισαρτάνη συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση (49%) της διγοξίνης στο πλάσμα και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, την προσαρμογή και τη διακοπή της τελμισαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Η τελμισαρτάνη μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαμμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (από του στόματος παράγοντες και ινσουλίνη)

Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετορμίνη

Η μετορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή: υπάρχει κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών και τις αντιυπερτασικές δράσεις των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία) η συγχωρήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης και πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Οπότε ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, κυρίως στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχωρηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

Σε μια μελέτη η συγχωρήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2,5 φορές στην AUC₀₋₂₄ και C_{max} της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη)

Η επίδραση των αγγειοσυσπαστικών αμινών μπορεί να ελαττωθεί.

Μη αποπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη)

Η επίδραση των μη αποπολωτικών χαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Η προσαρμογή της δοσολογίας των ουρικοζουρικών φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να είναι απαραίτητη καθώς η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δοσολογίας της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Η συγχωρήγηση θειαζιδικού διουρητικού μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Άλατα ασβεστίου

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα ασβεστίου ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Εάν πρέπει να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή ασβέστιο-προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. θεραπεία με βιταμίνη D), τα επίπεδα ασβεστίου ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται και η δοσολογία ασβεστίου να προσαρμόζεται ανάλογα.

Βήτα-αποκλειστές και διαζοξίδη

Η υπεργλυκαιμική επίδραση των β-αποκλειστών και της διαζοξίδης μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών μέσω ελάττωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και της ταχύτητας κένωσης του στομάχου.

Αμανταδίνη

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ανεπιθύμητων αντιδράσεων της αμανταδίνης.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις τους.

Με βάση τα φαρμακολογικά τους χαρακτηριστικά θα πρέπει να αναμένεται ότι τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης: Βακλοφένη, αμφοστίνη.

Επίσης, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από τη χρήση οιοπνευματωδών, βαρβιτουρικών, ναρκωτικών ουσιών ή αντικαταθλιπτικών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του Tolucombi σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έδωσαν σαφή συμπεράσματα, παρ' όλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί μικρή αύξηση του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στον κίνδυνο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μπορεί να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος για αυτή τη θεραπευτική κατηγορία φαρμάκων. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε

εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί κύηση, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν θεωρείται απαραίτητο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική αγωγή.

Έκθεση σε αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (Βλ. παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχει γίνει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά την κύηση, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να επηρεάσει την εμβryo-πλακουντική αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβρυο και το νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχή της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε οίδημα κατά την κύηση, υπέρταση κυήσεως ή προεκλαμψία εξαιτίας του κινδύνου μειωμένου όγκου του πλάσματος και πλακουντικής υποαιμάτωσης, χωρίς ωφέλιμη επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός σπάνιων περιπτώσεων όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλη αγωγή.

Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Tolucombi κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Tolucombi δεν συνιστάται και είναι προτιμητέες εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή πρόωρων βρεφών.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε μεγάλες δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Tolucombi κατά το θηλασμό δεν συνιστάται. Εάν το Tolucombi χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, οι δόσεις πρέπει να διατηρούνται όσο πιο χαμηλές γίνεται.

Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tolucombi μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά ζάλη ή υπνηλία κατά τη λήψη του Tolucombi.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ζάλη. Σπάνια μπορεί να συμβεί σοβαρό αγγειοοίδημα ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης και το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το

συνδυασμό τελμισαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80 mg/25 mg ήταν συγκρίσιμα με το συνδυασμό τελμισαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80 mg/12,5 mg. Συσχέτιση δόσης και ανεπιθύμητων ενεργειών δεν αποδείχθηκε και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρουσίασαν συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία ή τη φυλή των ασθενών.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές δοκιμές και παρουσιάζονται πιο συχνά ($p \leq 0,05$) με τελμισαρτάνη μαζί με υδροχλωροθειαζίδη παρά με το εικονικό φάρμακο αναγράφονται παρακάτω ανάλογα με το οργανικό σύστημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με κάθε δραστικό συστατικό όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία αλλά οι οποίες δεν έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές μπορεί να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία με Tolucombi.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σπάνιες: Βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδους λύκου¹

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Υποκαλιαιμία

Σπάνιες: Υπερουριχαιμία, υπονατριαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Άγχος

Σπάνιες: Κατάθλιψη

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Ζάλη

Όχι συχνές: Συγκοπή, παραισθησία

Σπάνιες: Αϋπνία, διαταραχές ύπνου

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Οπτική διαταραχή, θάμβος οράσεως

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: Ίλιγγος

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: Ταχυκαρδία, αρρυθμίες

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: Υπόταση, ορθοστατική υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Δύσπνοια

Σπάνιες: Αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές: Διάρροια, ξηροστομία, μετεωρισμός
Σπάνιες: Κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος, γαστρίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία/ηπατική διαταραχή²

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σπάνιες: Αγγειοοίδημα (ακόμη και με θανατηφόρα έκβαση), ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Όχι συχνές: Οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία
Σπάνιες: Αρθραλγία, μυϊκές κράμπες, πόνος σε άκρο

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: Στυτική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: Θωρακικός πόνος
Σπάνιες: Γριπώδης συνδρομή, πόνος

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος
Σπάνιες: Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, αύξηση ηπατικού ενζύμου

1: Με βάση την εμπειρία από τη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

2: Για περαιτέρω περιγραφή, δείτε την υπο-παράγραφο “Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών”.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για κάποιο από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες για το Tolucombi, ακόμη και εάν δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές με αυτό το προϊόν.

Τελμισαρτάνη:

Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και τελμισαρτάνη.

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με την τελμισαρτάνη (41,4 %) ήταν συνήθως συγκρίσιμη με το εικονικό φάρμακο (43,9 %) σε δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω έχουν συγκεντρωθεί από όλες τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τελμισαρτάνη για υπέρταση ή σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτερους σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές: Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης της κυτίτιδας
Σπάνιες: Σήψη συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης³

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Αναιμία
Σπάνιες: Ηωσινοφιλία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Υπερευαίσθησία, αναφυλακτικές αντιδράσεις

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Υπερκαλιαιμία

Σπάνιες: Υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: Βραδυκαρδία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες: Υπνηλία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Βήχας

Πολύ σπάνιες: Διάμεση πνευμονοπάθεια³

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Σπάνιες: Δυσφορία στομάχου

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σπάνιες: Έκζεμα, φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό εξάνθημα δέρματος

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Σπάνιες: Πάθηση των αρθρώσεων, άλγος τένοντα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: Εξασθένηση

Παρακλινικές εξετάσεις

Σπάνιες: Μειωμένη αιμοσφαιρίνη

3: Για περαιτέρω περιγραφή, δείτε την υπο-παράγραφο “Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών”

Υδροχλωροθειαζίδη:

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει ή να επιτείνει την υποογκαιμία, που μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση ηλεκτρολυτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα που έχουν αναφερθεί με τη χρήση υδροχλωροθειαζίδης ως μονοθεραπεία περιλαμβάνουν:

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Μη γνωστές: Σιελαδενίτιδα

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Μη γνωστές: Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Θρομβοπενία (ορισμένες φορές με πορφύρα)

Μη γνωστές: Απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, ανεπάρκεια του μυελού των οστών, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: Αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Μη γνωστές: Ανεπαρκής ρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Υπομαγνησισαίμια

Σπάνιες: Υπερασβεστιαίμια

Πολύ

σπάνιες: Υποχλωραιμική αλκάλωση

Μη γνωστές: Ανορεξία, όρεξη μειωμένη, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, υποογκαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Μη γνωστές: Ανησυχία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες: Κεφαλαλγία

Μη γνωστές: Αίσθημα ζάλης

Οφθαλμικές διαταραχές

Μη γνωστές: Ξανθοψία, αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Αγγειακές διαταραχές

Μη γνωστές: Νεκρωτική αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4. 4)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Ναυτία

Μη γνωστές: Παγκρεατίτιδα, δυσφορία στομάχου

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές: Ίκτερος ηπατοκυτταρικός, ίκτερος χολοστατικός

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, δερματική αγγειίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Μη γνωστές: Αδυναμία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: Διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία, γλυκοζουρία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστές: Πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Μη γνωστές: Αυξημένα τριγλυκερίδια

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία / διαταραχή του ήπατος

Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας / διαταραχής του ήπατος βάσει της εμπειρίας από τη μετά την κυκλοφορία με τελμισαρτάνη συνέβησαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σήψη

Στη δοκιμή PRoFESS, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σήψης με τελμισαρτάνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Το συμβάν μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με μηχανισμό προς το παρόν άγνωστο (βλ. παράγραφο 5.1).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας κατά την εμπειρία από τη μετά την κυκλοφορία σε χρονική συσχέτιση με τη λήψη τελμισαρτάνης. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός διαθέσιμων πληροφοριών για την τελμισαρτάνη σχετικά με την υπερδοσολογία σε ανθρώπους. Δεν έχει τεκμηριωθεί ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδα απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Συμπτώματα

Οι πιο σημαντικές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη ήταν υπόταση και ταχυκαρδία. Έχουν επίσης αναφερθεί βραδυκαρδία, ζάλη, έμετος, αύξηση της κρεατινίνης ορού, και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδα σχετίζεται με ένδεια ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) και υποογκαιμία ως αποτέλεσμα υπερβολικής διούρησης. Τα πιο συνήθη σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ναυτία και υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μυϊκούς σπασμούς και/ή να επιτείνει την αρρυθμία που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση καρδιακών γλυκοσιδών ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Αντιμετώπιση

Η τελμισαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και η αγωγή θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη λήψη και από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να χορηγηθούν ταχέως υποκατάστατα υγρών και ηλεκτρολυτών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες δρώντες στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA07.

Το Tolucombi είναι συνδυασμός ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, της τελμισαρτάνης, και ενός θειαζιδικού διουρητικού, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια αθροιστική αντιυπερτασική δράση, που μειώνει την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά. Το Tolucombi χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος δόσης.

Μηχανισμός δράσης

Η τελμισαρτάνη είναι ένας αποτελεσματικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων υποτύπου 1 (τύπου AT₁) της αγγειοτενσίνης II για από του στόματος λήψη. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση σύνδεσής της στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT₁. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT₁ υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν έχει χημική συγγένεια με άλλους υποδοχείς, περιλαμβανομένων των AT₂ και άλλων λιγότερο χαρακτηρισμένων AT υποδοχέων. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, αλλά ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος και δεν αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται ενίσχυση των διαμεσολαβούμενων από τη βραδυκίνη ανεπιθύμητων ενεργειών. Η δόση 80 mg τελμισαρτάνης χορηγούμενη σε υγιείς εθελοντές αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Αυτή η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι ανιχνεύσιμη μέχρι 48 ώρες.

Η υδροχλωροθειαζίδα είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών στα νεφρικά σωληνάρια, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε περίπου ισοδύναμες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης συνίσταται στη μείωση του όγκου του πλάσματος, στην αύξηση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, στην αύξηση της έκκρισης αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις της δια των ούρων απώλειας καλίου και διττανθρακικών, και μειώσεις του καλίου ορού. Πιθανώς μέσω του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, η συγχορήγηση τελμισαρτάνης τείνει να αναστρέψει την απώλεια καλίου που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Με την υδροχλωροθειαζίδα, η έναρξη της διούρησης λαμβάνει χώρα σε 2 ώρες, και το μέγιστο αποτέλεσμα εμφανίζεται περίπου στις 4 ώρες, ενώ η δράση διατηρείται για περίπου 6-12 ώρες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δραστηριότητα αρχίζει σταδιακά εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 - 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρείται σταθερά για 24 ώρες μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως δεικνύεται από μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από μετρήσεις που έγιναν στο χρονικό σημείο μέγιστης επίδρασης και ακριβώς πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης (στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ο λόγος βάσεως προς κορυφή ήταν σταθερά άνω του 80 % μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης).

Σε ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη ελαττώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με εκείνη των αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδα, και λισινοπρίλη).

Σε μία διπλά τυφλή ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (n=687 ασθενείς στους οποίους εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα) αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν στο συνδυασμό 80 mg/12,5 mg, παρουσίασαν μία αυξητική δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό των 80 mg/25 mg σε σύγκριση με τη συνεχιζόμενη αγωγή με το συνδυασμό των 80 mg/12,5 mg κατά 2,7/1,6 mmHg (ΣΠΑ/ΔΠΑ) (διαφορά μετά από προσαρμογή των μέσων τιμών των μεταβολών από τις αρχικές τιμές). Σε μια δοκιμή παρακολούθησης με το συνδυασμό των 80 mg/25 mg, η αρτηριακή πίεση μειώθηκε περαιτέρω (με αποτέλεσμα συνολική μείωση 11,5/9,9 mmHg (ΣΠΑ/ΔΠΑ)).

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δύο παρόμοιων διπλά τυφλών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών διάρκειας 8 εβδομάδων έναντι των βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160 mg/25 mg (n=2.121 ασθενείς στους οποίους εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα) παρατηρήθηκε μία σημαντικά μεγαλύτερη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης κατά 2,2/1,2 mmHg (ΣΠΑ/ΔΠΑ) (διαφορά μετά από προσαρμογή των μέσων τιμών των μεταβολών από τις αρχικές τιμές, αντίστοιχα) υπέρ του συνδυασμού τελμισαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80 mg/25 mg.

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών η συχνότητα εμφάνισης ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης.

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) συνέκρινε τις επιδράσεις της τελμισαρτάνης, της ραμιπρίλης και του συνδυασμού τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης στις καρδιαγγειακές εκβάσεις σε 25.620 ασθενείς ηλικίας 55 ετών ή μεγαλύτερους με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, μακρο - ή μικρολευκωματινουρία), που αποτελεί ένα πληθυσμό με κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες τρεις ομάδες θεραπείας: τελμισαρτάνης 80 mg (n = 8.542), ραμιπρίλης 10 mg (n = 8.576), ή του συνδυασμού τελμισαρτάνης 80 mg με ραμιπρίλη 10 mg (n = 8.502), και παρακολούθηθηκαν για μια μέση διάρκεια παρατήρησης 4,5 χρόνων.

Η τελμισαρτάνη έδειξε παρόμοια επίδραση με τη ραμιπρίλη στη μείωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή της νοσηλείας για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν παρόμοια στις ομάδες τελμισαρτάνης (16,7 %) και ραμιπρίλης (16,5 %). Η αναλογία κινδύνου για την τελμισαρτάνη έναντι της ραμιπρίλης ήταν 1,01 (97,5 % CI 0,93 - 1,10, p (μη κατωτερότητας) = 0,0019, με ένα όριο 1,13). Το ποσοστό θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν 11,6 % και 11,8 % μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με τελμισαρτάνη και ραμιπρίλη, αντιστοίχως.

Η τελμισαρτάνη βρέθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη ραμιπρίλη στο προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [0,99 (97,5 % CI 0,90 - 1,08), p (μη κατωτερότητας) = 0,0004], το πρωτεύον τελικό σημείο στη μελέτη αναφοράς HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), η οποία είχε διερευνήσει την επίδραση της ραμιπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη TRANSCEND τυχαιοποίησε ασθενείς με δυσανεξία στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης με κατά τα λοιπά κριτήρια ένταξης παρόμοια με την ONTARGET σε τελμισαρτάνη 80 mg (n = 2.954) ή εικονικό φάρμακο (n = 2.972), και τα δύο χορηγούμενα επιπλέον της τυπικής αγωγής. Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 4 χρόνια και 8 μήνες. Δεν

παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά [15,7 % στην τελμισαρτάνη και 17,0 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με αναλογία κινδύνου 0,92 (95 % CI 0,81 - 1,05, $p = 0,22$)] στην επίπτωση του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Υπήρξαν ενδείξεις για όφελος της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο προκαθορισμένο δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [0,87 (95 % CI 0,76 - 1,00, $p = 0,048$)]. Δεν υπήρξαν ενδείξεις για όφελος στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα (αναλογία κινδύνου 1,03, 95 % CI 0,85 - 1,24).

Βήχας και αγγειοοίδημα αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τελμισαρτάνη σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραμιπρίλη, ενώ υπόταση αναφέρθηκε περισσότερο συχνά με τελμισαρτάνη.

Συνδυάζοντας την τελμισαρτάνη με τη ραμιπρίλη δεν προστέθηκε επιπλέον όφελος έναντι της μονοθεραπείας με ραμιπρίλη ή τελμισαρτάνη. Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν αριθμητικά υψηλότερη με το συνδυασμό. Επιπλέον, υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας, νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης και συγκοπής στην ομάδα του συνδυασμού. Συνεπώς, η χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό.

Στη δοκιμή «Αγωγή Προφύλαξης για Αποτελεσματική Πρόληψη Δεύτερων Εγκεφαλικών Επεισοδίων» (PROFESS) σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και μεγαλύτερους, οι οποίοι είχαν πρόσφατα υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σημειώθηκε αυξημένη επίπτωση σήψης με την τελμισαρτάνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, 0,70 % σε σύγκριση με 0,49 % [Λόγος κινδύνου 1,43 (95 % διάστημα εμπιστοσύνης 1,00 - 2,06)]. Η επίπτωση των θανατηφόρων περιστατικών σήψης ήταν αυξημένη για ασθενείς που λάμβαναν τελμισαρτάνη (0,33 %) σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,16 %) [Λόγος κινδύνου 2,07 (95 % διάστημα εμπιστοσύνης 1,14 - 3,76)]. Το παρατηρηθέν αυξανόμενο ποσοστό εμφάνισης σήψης με χρήση τελμισαρτάνης μπορεί να είναι είτε τυχαίο εύρημα ή σχετιζόμενο με ένα προς το παρόν άγνωστο μηχανισμό.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και στη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Οι επιδράσεις του συνδυασμού σταθερών δόσεων τελμισαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης στη θνησιμότητα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό που αποτελούνταν από 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονταν 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥ 50.000 mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~ 25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~ 100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συγχωρήγηση υδροχλωροθειαζίδης και τελμισαρτάνης δεν φαίνεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική των επιμέρους ουσιών σε υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Τελμισαρτάνη: Μετά την από του στόματος χορήγηση οι μέγιστες συγκεντρώσεις τελμισαρτάνης επιτυγχάνονται σε 0,5 – 1,5 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης 40 mg και 160 mg ήταν 42 % και 58 %, αντίστοιχα. Η τροφή μειώνει ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης με μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου (AUC) κατά περίπου 6 %, στην περίπτωση του δισκίου 40 mg και κατά περίπου 19 % μετά από δόση 160 mg. Έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι παρόμοιες είτε η τελμισαρτάνη λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή. Η μικρή μείωση στην AUC δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Η τελμισαρτάνη δεν συσσωρεύεται σε αξιοσημείωτο βαθμό στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Υδροχλωροθειαζίδη: Μετά την από του στόματος χορήγηση Tolucombi, οι μέγιστες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης επιτυγχάνονται περίπου σε 1,0 - 3,0 ώρες μετά τη χορήγηση. Με βάση την αθροιστική νεφρική απέκκριση της υδροχλωροθειαζίδης η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου 60 %.

Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (> 99,5 %) κυρίως με την αλβουμίνη και την άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 500 λίτρα, υποδηλώνοντας επιπρόσθετη δέσμευση στους ιστούς. Η υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται κατά 68 % στις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 0,83 – 1,14 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης για να σχηματίσει ένα φαρμακολογικά ανενεργό ακυλ-γλυκουρονίδιο. Το γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας είναι ο μοναδικός μεταβολίτης που έχει αναγνωρισθεί στους ανθρώπους. Μετά από εφάπαξ δόση επισημασμένης με ^{14}C τελμισαρτάνης το γλυκουρονίδιο αντιπροσωπεύει περίπου το 11 % της μετρηθείσας ραδιενέργειας στο πλάσμα. Τα

ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 δεν εμπλέκονται στο μεταβολισμό της τελμισαρτάνης. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται στον άνθρωπο.

Αποβολή

Τελμισαρτάνη: Μετά από ενδοφλέβια ή από στόματος χορήγηση επισημασμένης με ^{14}C τελμισαρτάνης, το μεγαλύτερο μέρος της χορηγηθείσας δόσης (>97 %) αποβλήθηκε στα κόπρανα μέσω απέκκρισης δια της χολής. Μόνο ελάχιστες ποσότητες ανιχνεύτηκαν στα ούρα. Η ολική κάθαρση της τελμισαρτάνης στο πλάσμα μετά την από στόματος χορήγηση είναι >1.500 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν >20 ώρες.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου ως αμετάβλητη ουσία στα ούρα. Περίπου το 60 % της από του στόματος δόσης αποβάλλεται εντός 48 ωρών. Η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 250 – 300 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της υδροχλωροθειαζίδης είναι 10 – 15 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Τελμισαρτάνη: Η φαρμακοκινητική της από στόματος χορηγούμενης τελμισαρτάνης είναι μη γραμμική σε εύρος δόσεων από 20 – 160 mg με μεγαλύτερες από ότι αναλογικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα ($C_{\max}$ και AUC) με αυξανόμενες δόσεις. Η υδροχλωροθειαζίδη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δεν διαφέρει μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεαρότερων από 65 ετών.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις της τελμισαρτάνης στο πλάσμα είναι γενικά 2 – 3 φορές υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Εντούτοις στις κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε σημαντικά αυξημένη ανταπόκριση στην αρτηριακή πίεση ή στη συχνότητα εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης στις γυναίκες. Δεν ήταν απαραίτητη τροποποίηση της δοσολογίας. Υπήρξε μία τάση για υψηλότερες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα των γυναικών από ότι των ανδρών. Αυτό δεν θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση δεν συνεισφέρει στην κάθαρση της τελμισαρτάνης. Με βάση περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 60 ml/min, μέση τιμή περίπου 50 ml/min) δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η τελμισαρτάνη δεν απομακρύνεται από το αίμα με αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ο ρυθμός αποβολής της υδροχλωροθειαζίδης είναι ελαττωμένος. Σε μια τυπική μελέτη σε ασθενείς με μέση κάθαρση κρεατινίνης 90 ml/min ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της υδροχλωροθειαζίδης ήταν αυξημένος. Σε λειτουργικά ανεφρικούς ασθενείς ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή είναι περίπου 34 ώρες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτες φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έως σχεδόν 100 %. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Για το προϊόν Συνδυασμού Σταθερών Δόσεων 80 mg/25 mg δεν διενεργήθηκαν επιπρόσθετες προκλινικές μελέτες.

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας που διεξήχθησαν με συγχορήγηση τελμισαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε νορμοτασικούς αρουραίους και σκύλους, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους δεν προκάλεσαν επιπρόσθετα ευρήματα που να μην έχουν ήδη παρατηρηθεί με τη χορήγηση της κάθε ουσίας χωριστά. Τα τοξικολογικά ευρήματα

που παρατηρήθηκαν φαίνεται να μην έχουν σημασία στη θεραπευτική χρήση σε ανθρώπους.

Τοξικολογικά ευρήματα επίσης καλώς αναγνωρισμένα από προκλινικές μελέτες με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ήταν: μείωση στις παραμέτρους της ερυθράς σειράς των κυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση του αζώτου ουρίας και της κρεατινίνης αίματος), αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων και βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου. Οι βλάβες του γαστρικού βλεννογόνου μπορούσαν να αποτραπούν/ελαχιστοποιηθούν με τη χορήγηση από του στόματος διαλύματος γλωριούχου νατρίου και την ομαδική συγκατοίκηση των ζώων. Στους σκύλους παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Αυτά τα ευρήματα θεωρείται ότι οφείλονται στη φαρμακολογική δραστηριότητα της τελμισαρτάνης.

Δεν υπάρχει σαφή ένδειξη τερατογόνου δράσης, αλλά σε τοξικά επίπεδα δόσης τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγεννητική ανάπτυξη των απογόνων όπως χαμηλότερο σωματικό βάρος και καθυστέρηση στο άνοιγμα των ματιών.

Η τελμισαρτάνη δεν παρουσίασε καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνου δράσης και σχετικής κλαστογόνου δραστηριότητας σε *in vitro* μελέτες και καμία ένδειξη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς. Μελέτες με υδροχλωροθειαζίδη έχουν δείξει αμφίβολα αποτελέσματα για γονοτοξικές ή καρκινογόνες επιδράσεις σε μερικά πειραματικά μοντέλα.

Για την ενδεχόμενη εμβρυοτοξικότητα του συνδυασμού τελμισαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης βλ. παράγραφο 4.6.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Λακτόζη μονουϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό
Μαννιτόλη
Μεγλουμίνη
Ποβιδόνη (K30)
Οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο
Νατρίου υδροξείδιο (E524)
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
Σορβιτόλη (E420)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PVC//φύλλο Al): 3 χρόνια
Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PE με ξηραντικό//φύλλο Al): 2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PVC//φύλλο Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1

και 100 x 1 δισκίο σε κουτί.

Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PE με ξηραντικό//φύλλο Al): 14 x 1 και 98 x 1 δισκίο σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Μαρτίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύνανται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί μέχρι {CHMP συμφωνημένη προθεσμία}.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική και σορβιτόλη (E420).
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο.

Κυψέλη (φύλλο OPA/Al/PVC//φύλλο Al):

14 x 1 δισκίο
28 x 1 δισκίο
30 x 1 δισκίο
56 x 1 δισκίο
60 x 1 δισκίο
84 x 1 δισκίο
90 x 1 δισκίο
98 x 1 δισκίο
100 x 1 δισκίο

Κυψέλη (φύλλο OPA/Al/PE με ξηραντικό//φύλλο Al):

14 x 1 δισκίο
98 x 1 δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ 2D

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μόνο για κυψέλες που περιέχουν 7 δισκία

Δευ.

Τρ.

Τετ.

Πέμ.

Παρ.

Σάβ.

Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική και σορβιτόλη (E420).
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο.

Κυψέλη (φύλλο OPA/Al/PVC//φύλλο Al):

14 x 1 δισκίο
28 x 1 δισκίο
30 x 1 δισκίο
56 x 1 δισκίο
60 x 1 δισκίο
84 x 1 δισκίο
90 x 1 δισκίο
98 x 1 δισκίο
100 x 1 δισκίο

Κυψέλη (φύλλο OPA/Al/PE με ξηραντικό//φύλλο Al):

14 x 1 δισκίο
98 x 1 δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ 2D

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolucombi 80 mg/12,5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μόνο για κυψέλες που περιέχουν 7 δισκία

Δευ.

Τρ.

Τετ.

Πέμ.

Παρ.

Σάβ.

Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolucambi 80 mg/25 mg δισκία
τελμισαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική και σορβιτόλη (E420).
Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο.

Κυψέλη (φύλλο OPA/Al/PVC//φύλλο Al):

14 x 1 δισκίο
28 x 1 δισκίο
30 x 1 δισκίο
56 x 1 δισκίο
60 x 1 δισκίο
84 x 1 δισκίο
90 x 1 δισκίο
98 x 1 δισκίο
100 x 1 δισκίο

Κυψέλη (φύλλο OPA/Al/PE με ξηραντικό//φύλλο Al):

14 x 1 δισκίο
98 x 1 δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ 2D

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolucombi 80 mg/25 mg δισκία
τελμισαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μόνο για κυψέλες που περιέχουν 7 δισκία

Δευ.

Τρ.

Τετ.

Πέμ.

Παρ.

Σάβ.

Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tolucombi 40 mg/12,5 mg δισκία

Tolucombi 80 mg/12,5 mg δισκία

Tolucombi 80 mg/25 mg δισκία

τελμिसαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tolucombi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tolucombi
3. Πώς να πάρετε το Tolucombi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tolucombi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tolucombi και ποια είναι η χρήση του

Το Tolucombi είναι ένας συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών, της τελμисαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης σε ένα δισκίο. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

- Η τελμисαρτάνη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία που παράγεται στο σώμα σας και η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων σας οπότε η αρτηριακή σας πίεση αυξάνεται. Η τελμисαρτάνη εμποδίζει αυτή την επίδραση της αγγειοτενσίνης II κάνοντας τα αγγεία σας να χαλαρώνουν, και την αρτηριακή σας πίεση να μειώνεται.
- Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά, τα οποία προκαλούν αύξηση της διούρησης, η οποία οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής σας πίεσης.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει κάποιες φορές σε καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα πριν συμβούν οι βλάβες. Οπότε είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

Το Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) χρησιμοποιείται ως αγωγή για την υψηλή αρτηριακή πίεση (ιδιοπαθής υπέρταση) σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με τελμисαρτάνη ως μονοθεραπεία.

Το Tolucombi (80 mg/25 mg) χρησιμοποιείται ως αγωγή για την υψηλή αρτηριακή πίεση (ιδιοπαθής υπέρταση) σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με Tolucombi 80 mg/12,5 mg ή σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως σταθεροποιηθεί με τελμисαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη που δίδονται χωριστά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tolucombi

Μην πάρετε το Tolucombi

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τελμισαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο παράγωγο σουλφοναμίδης.
- εάν έχετε περάσει το πρώτο τρίμηνο της κύησης. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγετε το Tolucombi στην αρχή της κύησης – δείτε την παράγραφο Κύηση).
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας όπως χολόσταση ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη) ή οποιαδήποτε άλλη σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο.
- εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι έχετε χαμηλά επίπεδα καλίου ή υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας τα οποία δεν βελτιώνονται με αγωγή.
- εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκινη.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Tolucombi.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Tolucombi εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής ('δισκία νερού'), δίαιτα χαμηλή σε αλάτι, διάρροια, έμετο, ή αιμοκάθαρση.
- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού.
- Στένωση νεφρική αρτηρίας (στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς).
- Ηπατική νόσο.
- Καρδιακό πρόβλημα.
- Διαβήτη.
- Ουρική αρθρίτιδα.
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος).
- Συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (αναφέρεται επίσης, ως «λύκος» ή «SLE») μία νόσος όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στον ίδιο τον οργανισμό.
- Η δραστική ουσία υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει μια ασυνήθιστη αντίδραση, που επιφέρει μείωση στην όραση και πόνο στα μάτια. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή αύξησης της πίεσης στο μάτι σας και μπορεί να παρουσιαστούν εντός ωρών έως εβδομάδων μετά τη λήψη του Tolucombi. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια όρασης, εάν δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά.
- εάν είχατε εμφανίσει καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή εάν εκδηλώσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη λήψη του Tolucombi.
- εάν παρουσιάσατε αναπνευστικά ή πνευμονικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής ή υγρού στους πνεύμονες) μετά από πρόσληψη υδροχλωροθειαζίδης στο παρελθόν. Εάν εμφανίσετε σοβαρή δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή μετά τη λήψη του Tolucombi, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Tolucombi, εάν παίρνετε:

- διγοξίνη.
- οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλυσκιρένη.

Θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Tolucombi δεν συνιστάται στην αρχή της κύησης, και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται εάν έχετε περάσει το πρώτο τρίμηνο της κύησης, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο Κύηση).

Η αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών στον οργανισμό σας. Τυπικά συμπτώματα διαταραχής του ισοζυγίου των υγρών ή των ηλεκτρολυτών περιλαμβάνουν ξηροστομία, αδυναμία, λήθαργο, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκό πόνο ή κράμπες, ναυτία (τάση προς έμετο), έμετο, κόπωση των μυών, και μη φυσιολογικά γρήγορο καρδιακό ρυθμό (γρηγορότερο από 100 παλμούς ανά λεπτό). Εάν εμφανίσετε κάτι από αυτά θα πρέπει να το αναφέρετε στον γιατρό σας.

Θα πρέπει επίσης να αναφέρετε στον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο με συμπτώματα ηλιακού εγκαύματος (όπως κοκκίνισμα, φαγούρα, πρήξιμο, φουσκάλες), η οποία συμβαίνει ταχύτερα από το συνηθισμένο.

Σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης ή χορήγησης αναισθητικών, θα πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας ότι παίρνετε Tolucombi.

Το Tolucombi μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε έγχρωμους ασθενείς.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλ. επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Tolucombi».

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Tolucombi σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δεν συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Tolucombi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμακευτικών αγωγών ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να σταματήσετε να λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα. Αυτό αφορά κυρίως τα φάρμακα που καταγράφονται παρακάτω και λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Tolucombi:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση κάποιων μορφών κατάθλιψης και περιέχουν λίθιο.
- Φάρμακα που συσχετίζονται με χαμηλό κάλιο στο αίμα (υποκαλιαιμία) όπως άλλα διουρητικά («δισκία νερού»), καθαρτικά (π.χ. καστορέλαιο), κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη), ACTH (μία ορμόνη), αμφοτερικίνη (ένα αντιμυκητιασικό φάρμακο), καρβеноξολόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ελκών του στόματος), νατριούχος πενικιλίνη G (αντιβιοτικό), και σαλικυλικό οξύ και παράγωγα.
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου του αίματος όπως καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ), κυκλοσπορίνη (ανοσοκατασταλτικό φάρμακο) και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα όπως η νατριούχος ηπαρίνη (αντιπηκτικό).
- Φάρμακα που επηρεάζονται από αλλαγές του επιπέδου καλίου στο αίμα όπως καρδιολογικά φάρμακα (π.χ. διγοξίνη) ή φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού σας ρυθμού (π.χ. κινιδίνη,

δισοπυραμίδη, αμιωδαρόνη, σοταλόλη), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ψυχικές διαταραχές (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη) και άλλα φάρμακα όπως ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. σπαρφλοξασίνη, πενταμιδίνη) ή ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργικών αντιδράσεων (π.χ. τερφεναδίνη).

- Φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (ινσουλίνες ή από του στόματος παράγοντες όπως μετφορμίνη).
- Χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη, φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων λιπιδίων στο αίμα.
- Φάρμακα για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως νοραδρεναλίνη.
- Φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών, όπως τουβοκουραρίνη.
- Συμπληρώματα ασβεστίου και/ή συμπληρώματα βιταμίνης D.
- Αντιχολινεργικά φάρμακα (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μιας σειράς διαταραχών όπως κράμπες του γαστρεντερικού, σπασμός ουροδόχου κύστης, άσθμα, νόσος από μετακινήσεις, μυϊκοί σπασμοί, νόσος του Πάρκινσον και ως βοηθητικά σε αναισθησία) όπως ατροπίνη και βιπεριδένη.
- Αμανταδίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον και επίσης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη ορισμένων νόσων που προκαλούνται από ιούς).
- Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, κορτικοστεροειδή, παυσίπονα (όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [ΜΣΑΦ]), φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου, την ουρική αρθρίτιδα ή την αρθρίτιδα.
- Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλυσικρένη (βλ. επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Tolucombi» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- Διγοξίνη.

Το Tolucombi μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη).

Επιπλέον, η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί από τη χρήση οινοπνευματωδών, βαρβιτουρικών, ναρκωτικών ή αντικαταθλιπτικών. Αυτό μπορεί να το παρατηρήσετε ως ζάλη όταν σηκώνεστε όρθιοι. Θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν πρέπει να ρυθμίσετε τη δόση του άλλου φαρμάκου σας ενώ λαμβάνετε το Tolucombi.

Η δράση του Tolucombi μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη).

Το Tolucombi με τροφή και οινοπνευματώδη

Μπορείτε να παίρνετε το Tolucombi με ή χωρίς τροφή.

Αποφύγετε την κατανάλωση οινοπνευματωδών μέχρι να απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Τα οινοπνευματώδη μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω μείωση στην αρτηριακή σας πίεση και/ή να αυξήσουν τον κίνδυνο να αισθανθείτε ζάλη ή αδυναμία.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Κανονικά ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Tolucombi πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Tolucombi. Το Tolucombi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Tolucombi δεν συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν, και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει κάποια άλλη θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μερικά άτομα αισθάνονται ζάλη ή κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tolucombi. Αν αισθανθείτε ζάλη ή κόπωση, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

Το Tolucombi περιέχει λακτόζη, σορβιτόλη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία για ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Tolucombi 40 mg/12,5 mg περιέχει 147,04 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο, το οποίο ισοδυναμεί με 5 mg/kg/ημέρα, εάν το σωματικό βάρος είναι 29,8 kg.

Το Tolucombi 80 mg/12,5 mg και το Tolucombi 80 mg/25 mg περιέχουν 294,08 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο, το οποίο ισοδυναμεί με 5 mg/kg/ημέρα, εάν το σωματικό βάρος είναι 58,8 kg. Ασθενείς που ζυγίζουν 58,8 kg ή λιγότερο πρέπει να λάβουν υπόψη τους ότι η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης και αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς (ή το παιδί σας) έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς (ή το παιδί σας) πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Tolucombi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Tolucombi είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα καθημερινά. Μπορείτε να παίρνετε το Tolucombi με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται μαζί με λίγο νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Tolucombi κάθε ημέρα μέχρι ο γιατρός σας να σας ενημερώσει διαφορετικά.

Εάν το ήπαρ σας δεν λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg/12,5 mg μια φορά την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tolucombi από την κανονική

Αν πάρετε κατά λάθος πάρα πολλά δισκία μπορεί να εμφανίσετε συμπτώματα όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχυκαρδία. Έχουν επίσης αναφερθεί βραδυκαρδία, ζάλη, έμετος, μειωμένη νεφρική λειτουργία περιλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας. Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδη, μπορεί επίσης να συμβούν σημαντικά χαμηλή αρτηριακή πίεση και χαμηλά επίπεδα καλίου του αίματος, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε ναυτία, υπνηλία και μυϊκές κράμπες και/ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων όπως η δακτυλίτιδα ή συγκεκριμένες αντιαρρυθμικές θεραπείες. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό σας, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tolucombi

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, μην ανησυχήσετε. Πάρτε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγούμενος. Αν δεν πάρετε το δισκίο κάποια ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. **Μην πάρετε** διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση:

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη* (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος»), είναι μια σοβαρή λοίμωξη με φλεγμονώδη απάντηση σε όλο το σώμα, γρήγορο πρήξιμο του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα) σχηματισμός φουσκαλών και ξεφλούδισμα της ανώτερης στοιβάδας του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) ή μη γνωστής συχνότητας (τοξική επιδερμική νεκρόλυση) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους αμέσως.

Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν μπορεί να έχουν θανατηφόρα έκβαση. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σήψης με τελμισαρτάνη ως μονοθεραπεία, ωστόσο δεν μπορεί να αποκλεισθεί για το Tolucombi.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Tolucombi:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):
Ζάλη.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Μειωμένα επίπεδα καλίου αίματος, άγχος, λιποθυμία (συγκοπή), αίσθημα μυρμηκίασης, αίσθημα τρυπήματος καρφίτσας και βελόνης (παραίσθησία), αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), γρήγορος καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία), διαταραχές καρδιακού ρυθμού, χαμηλή αρτηριακή πίεση, απότομη πτώση αρτηριακής πίεσης κατά την έγερση, λαχάνιασμα (δύσπνοια), διάρροια, ξηροστομία, μετεωρισμός, πόνος στην πλάτη, μυϊκός σπασμός, μυϊκός πόνος, στυτική δυσλειτουργία (ανικανότητα απόκτησης ή διατήρησης στύσης), πόνος στο στήθος, αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):
Φλεγμονή του πνεύμονα (βρογχίτιδα), ενεργοποίηση ή επιδείνωση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (μια ασθένεια κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στον οργανισμό και προκαλεί πόνο στην άρθρωση, δερματικά εξανθήματα και πυρετό), πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), δυσκολία επέλευσης ύπνου (αϋπνία), διαταραγμένη όραση, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα (δυσπεψία), αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα), μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (οι Ιάπωνες ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια), κοκκίνισμα δέρματος (ερύθημα), αλλεργικές αντιδράσεις όπως φαγούρα ή εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, εξάνθημα (κνίδωση), πόνος αρθρώσεων (αρθραλγία) και πόνος στα άκρα, μυϊκές κράμπες, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, πόνος, χαμηλά επίπεδα νατρίου, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, ηπατικών ενζύμων ή κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με κάθε ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Tolucombi, αν και δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με αυτό το προϊόν.

Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη ως μονοθεραπεία, οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό

κρυολόγημα), ουρολοιμώξεις, ανεπάρκεια ερυθροκυττάρων (αναιμία), υψηλά επίπεδα καλίου, χαμηλός καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία), νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αδυναμία, βήχας.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους): Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), σοβαρή αλλεργική αντίδραση (π.χ. υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα), χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (σε διαβητικούς ασθενείς), διαταραχές στομάχου, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), αρθροπάθεια, φλεγμονή των τενόντων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), υπνηλία.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους): Εξελισσόμενη δημιουργία ουλής του πνευμονικού ιστού (διάμεση πνευμονοπάθεια)**

* Το συμβάν μπορεί να συνέβει τυχαία ή θα μπορούσε να σχετίζεται με ένα προς το παρόν άγνωστο μηχανισμό.

** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εξελισσόμενης δημιουργίας ουλής του πνευμονικού ιστού κατά τη λήψη τελμισαρτάνης. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η αιτία ήταν η τελμισαρτάνη.

Υδροχλωροθειαζίδη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη ως μονοθεραπεία, οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους): Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), χαμηλό επίπεδο μαγνησίου στο αίμα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους): Μείωση αιμοπεταλίων, γεγονός το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων (μικρά μωβ-κόκκινα σημάδια στο δέρμα ή σε άλλο ιστό που προκαλούνται από αιμορραγία), υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα, πονοκέφαλος.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους): Αυξημένο pH (διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας) λόγω χαμηλού επιπέδου χλωριούχων στο αίμα, οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (τα σημεία περιλαμβάνουν σοβαρή δύσπνοια, πυρετό, αδυναμία και σύγχυση).

Ανεπιθύμητες ενέργειες μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Φλεγμονή του σιελογόνου αδένος, καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος), μείωση του αριθμού (ή ακόμα και έλλειψη) των κυττάρων στο αίμα, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού αριθμού ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση), μειωμένη όρεξη ή απώλεια όρεξης, ανησυχία, τάση για λιποθυμία, θάμβος ή κιτρίνισμα της όρασης, μείωση της όρασης και πόνος στο μάτι (πιθανές ενδείξεις συσσώρευσης υγρού στην αγγειακή στιβάδα του οφθαλμού (αποκόλληση χοριοειδούς) ή οξείας μυωπίας ή οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας), φλεγμονή αιμοφόρων αγγείων (νεκρωτική αγγειίτιδα), φλεγμονή του παγκρέατος, διαταραχές στομάχου, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος), σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο (μια κατάσταση που μιμείται μια ασθένεια που ονομάζεται συστηματικός ερυθηματώδης λύκος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στον οργανισμό), διαταραχές του δέρματος όπως φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα, αυξημένη ευαισθησία στο ηλιακό φως, εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός (πιθανά σημεία πολύμορφου ερυθήματος), αδυναμία, φλεγμονή των νεφρών ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, γλυκόζη στα ούρα (γλυκοζουρία), πυρετός, διαταραγμένη ισορροπία ηλεκτρολυτών, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης αίματος, μειωμένος όγκος αίματος, αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, δυσκολία στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα/στα ούρα ασθενών με διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη ή λιπιδίων στο αίμα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tolucombi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά το »EXP«. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tolucombi

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, λακτόζη μονοϋδρική, μαγνήσιο στεατικό, μαννιτόλη, μεγλουμίνη, ποβιδόνη (K30), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) – μόνο στα δισκία 40 mg/12,5 mg και 80 mg/12,5 mg, οξείδιο του πυριτίου κολλοειδές άνυδρο, νατρίου υδροξείδιο (E524), νάτριο στεατυλοφουμαρικό, σορβιτόλη (E420) και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) – μόνο στα δισκία 80 mg/25 mg. Βλ. παράγραφο 2 «Το Tolucombi περιέχει λακτόζη, σορβιτόλη και νάτριο».

Εμφάνιση του Tolucombi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Δισκία 40 mg/12,5 mg: Λευκά έως υπόλευκα ή ελαφρώς ροδόχρουν-λευκά στη μία όψη και ροδόχρουν με νερά μαρμάρου στην αντίθετη όψη του αμφίκυρτου οβάλ δισκίου δύο στρωμάτων, διαστάσεις δισκίου 15 mm x 7 mm.

Δισκία 80 mg/12,5 mg: Λευκά έως υπόλευκα ή ελαφρώς ροδόχρουν-λευκά στη μία όψη και ροδόχρουν με νερά μαρμάρου στην αντίθετη όψη του αμφίκυρτου οβάλ δισκίου δύο στρωμάτων, διαστάσεις δισκίου 18 mm x 9 mm.

Δισκία 80 mg/25 mg: Λευκά έως ελαφρώς κιτρινωπά-λευκά στη μία όψη και κιτρινωπά με νερά μαρμάρου στην αντίθετη όψη του αμφίκυρτου οβάλ δισκίου δύο στρωμάτων, διαστάσεις δισκίου 18 mm x 9 mm.

Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PVC//φύλλο Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 και 100 x 1 δισκίο σε κουτί.

Κυψέλες (φύλλο OPA/Al/PE με ξηραντικό//φύλλο Al): 14 x 1 και 98 x 1 δισκίο σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστές

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland**Slovenská republika**

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.