

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

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

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta 40 mg/12,5 mg sadrži 57 mg laktoze (u obliku hidrata) i 147,04 mg sorbitola (E420).

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

Dvoslojna, bikonveksna, ovalna tableta, bijela do gotovo bijela ili ružičasto-bijela na jednoj strani te ružičasto mramorirana na suprotnoj strani, veličine 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

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

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

adekvatno ne kontrolira telmisartanom od 80 mg.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije doza lijeka Tolucombi ne smije prelaziti 40 mg/12,5 mg jedanput dnevno. Tolucombi nije indiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolucombi u djece i adolescenata u dobi do 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Tolucombi tablete namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno te se moraju uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Trudnoća

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

#### Oštećenje jetrene funkcije

Tolucombi ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

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

#### Renovaskularna hipertenzija

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

#### Oštećenje bubrežne funkcije i presađen bubreg

Tolucombi se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene lijeka Tolucombi kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s lijekom Tolucombi je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.

#### Intravaskularna hipovolemija

Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolucombi.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

#### Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

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

#### Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Tolucombi.

#### Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

#### Metabolički i endokrini učinci

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

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom, međutim, pri

dozi od 12,5 mg koja je sadržana u lijeku Tolucombi, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili manifestacije gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

#### Neravnoteža elektrolita

Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima, serumski elektroliti se moraju periodično određivati u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

#### - Hipokalemija

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

#### - Hiperkalemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) putem telmisartanske komponente lijeka Tolucombi, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz Tolucombi, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca te dijabetes melitus. Ako se uz Tolucombi istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

#### - Hiponatremija i hipokloremična alkalozu

Ne postoje dokazi da Tolucombi smanjuje ili sprječava hiponatremiju induciranu diureticima. Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

#### - Hiperkalcemija

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

#### - Hipomagnezija

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

#### Laktoza, sorbitol i natrij

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

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

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

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

#### Etničke razlike

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

#### Ostalo

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

#### Općenito

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.

Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući hidroklorotiazid.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

#### Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

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

#### Nemelanomski rak kože

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

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

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

#### Akutna respiratorna toksičnost

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

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Litij

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

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

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

### Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se Tolucombi uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.

- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

### Glikozidi digitalisa

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

### Digoksin

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

### Ostali antihipertenzivni lijekovi

Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

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

### Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

### Metformin

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

### Kolestiramin i kolestipol smole

Apsorpcija hidroklorotiazida narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

### Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

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

### Presorni amini (npr. noradrenalin)

Učinak presornih amina može se smanjiti.

### Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)

Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati hidroklorotiazidom.

### Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

### Kalcijeve soli

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

### Beta-blokatori i diazoksid

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

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

### Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

### Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

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



## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

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

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni lijeka Tolucombi kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

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

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

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

### Dojenje

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

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

### Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i hidroklorotiazida na mušku i žensku plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tolucombi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja lijeka Tolucombi mogu se povremeno pojaviti omaglica ili omamljenost.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

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

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

##### Tablični popis nuspojave

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ( $p \leq 0,05$ ) uz kombinaciju telmisartana i hidroklorotiazida nego uz placebo prikazane su u nastavku i klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja lijekom Tolucombi.

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

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

##### Infekcije i infestacije

Rijetko: bronhitis, faringitis i sinusitis

##### Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupus eritematozusa<sup>1</sup>

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: hipokalemija

Rijetko: hiperuricemija, hiponatremija

##### Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost

Rijetko: depresija

##### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica

Manje često: sinkopa, parestezija

Rijetko: nesаница, poremećaji spavanja

##### Poremećaji oka

Rijetko: poremećaj vida, zamućeni vid

##### Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica

#### Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija, aritmije

#### Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Manje često: dispneja

Rijetko: respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)

#### Poremećaji probavnog sustava

Manje često: proljev, suha usta, flatulencija

Rijetko: bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, povraćanje, gastritis

#### Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre<sup>2</sup>

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: angioedem (također s fatalnim ishodom), eritem, pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: bol u leđima, spazmi mišića, mialgija

Rijetko: artralgija, grčevi mišića, bol u udovima

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: erektilna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: bol u prsištu

Rijetko: bolest nalik gripu, bol

#### Pretrage

Manje često: povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi

Rijetko: povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima

<sup>1</sup> Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>2</sup> Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

#### *Dodatne informacije o individualnim komponentama*

Nuspojave prethodno prijavljene s jednom od individualnih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave lijeka Tolucombi, čak iako nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima ovoga lijeka.

#### Telmisartan:

Nuspojave su se pojavljivale s istom učestalošću kod osoba liječenih placebo i telmisartanom.

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4%) obično je bila usporediva s placebo (43,9%) u placebo kontroliranim ispitivanjima. Sljedeće nuspojave lijeka navedene u nastavku prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja na bolesnicima liječenim telmisartanom zbog hipertenzije ili na bolesnicima od 50 i više godina starosti s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

#### Infekcije i infestacije

Manje često: infekcije gornjeg dišnog sustava, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis

Rijetko: sepsa uključujući fatalan ishod<sup>3</sup>

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: anemija

Rijetko: eozinofilija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: preosjetljivost, anafilaktičke reakcije

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: hiperkalemija

Rijetko: hipoglikemija (kod bolesnika s dijabetesom)

Srčani poremećaji

Manje često: bradikardija

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: somnolencija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

Vrlo rijetko: intersticijska bolest pluća<sup>3</sup>

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: nelagoda u želucu

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: ekcem, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: artroza, bol u tetivama

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: oštećenje bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: astenija

Pretrage

Rijetko: sniženi hemoglobin

<sup>3</sup> Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

#### Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid može uzrokovati ili pogoršati hipovolemiju što može dovesti do neravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave nepoznate učestalosti prijavljene uz primjenu samog hidroklorotiazida uključuju:

Infekcije i infestacije

Nepoznato: sijaloadenitis

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Nepoznato: nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Rijetko: trombocitopenija (ponekad s purpurom)
- Nepoznato: aplastična anemija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza

Poremećaji imunološkog sustava

- Nepoznato: anafilaktičke reakcije, preosjetljivost

Endokrini poremećaji

- Nepoznato: neodgovarajuća kontrola dijabetes melitusa

Poremećaji metabolizma i prehrane

- Često: hipomagnezija
- Rijetko: hiperkalcemija
- Vrlo rijetko: hipokloremijska alkalozna
- Nepoznato: anoreksija, smanjeni apetit, neravnoteža elektrolita, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija

Psihijatrijski poremećaji

- Nepoznato: nemir

Poremećaji živčanog sustava

- Rijetko: glavobolja
- Nepoznato: ošamućenost

Poremećaji oka

- Nepoznato: ksantopsija, efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta

Krvožilni poremećaji

- Nepoznato: nekrotizirajući vaskulitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

- Vrlo rijetko: akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji probavnog sustava

- Često: mučnina
- Nepoznato: pankreatitis, nelagoda u želucu

Poremećaji jetre i žuči

- Nepoznato: hepatocelularna žutica, kolestatska žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Nepoznato: sindrom nalik na lupus, reakcije fotoosjetljivosti, vaskulitis kože, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Nepoznato: slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- Nepoznato: intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega, glikozurija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Nepoznato: pireksija

Pretrage

- Nepoznato: povišeni trigliceridi

## Opis izabраниh nuspojava

### Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre

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

### Sepsa

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

### Intersticijska bolest pluća

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

### Nemelanomski rak kože

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

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

### Simptomi

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

### Liječenje

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; antagonisti angiotenzina II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07.

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

#### Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist podtip 1 receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>). Telmisartan premješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT<sub>1</sub> receptoru. Telmisartan selektivno veže AT<sub>1</sub> receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojave posredovanih bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Liječenje esencijalne hipertenzije

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

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

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

#### Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije

telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

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

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

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

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

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

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

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

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.



ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

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

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Nemelanomski rak kože

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

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

### Apsorpcija

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

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

### Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, upućujući na dodatno vezanje u tkivima.

Hidroklorotiazid se 68% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,83 – 1,14 l/kg.

### Biotransformacija

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

Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

### Eliminacija

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

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

### Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi ( $C_{max}$  i AUC) pri rastućim dozama.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

### Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih osoba i osoba mlađih od 65 godina.

### Spol

Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2 – 3 puta veće kod žena nego kod muškaraca.

Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncentracijama hidroklorotiazida u plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

### Oštećenje bubrežne funkcije

Renalna ekskrecija ne sudjeluje u klirensu telmisartana. Na osnovi skromnog iskustva kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina od 30 – 60 ml/min, srednja vrijednost oko 50 ml/min), nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemodijalizom. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije hidroklorotiazida je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrežima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

### Oštećenje jetrene funkcije

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

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U pretkliničkim studijama o sigurnosti, izvedenima pri istodobnoj primjeni telmisartana i

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

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

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su smanjena tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s hidroklorotiazidom pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. Međutim, opsežno iskustvo primjene hidroklorotiazida u ljudi nije pokazalo vezu između njegove primjene i povećanja neoplazmi.

U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Blisteri (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 3 godine

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

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i

100 x 1 tableta u kutiji.

Blisteri (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija): 14 x 1 i 98 x 1 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

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

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009

EU/1/13/821/010

EU/1/13/821/031

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

EU/1/13/821/011

EU/1/13/821/012

EU/1/13/821/013

EU/1/13/821/014

EU/1/13/821/015

EU/1/13/821/016

EU/1/13/821/017

EU/1/13/821/018

EU/1/13/821/019

EU/1/13/821/020

EU/1/13/821/032

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka, 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. siječnja, 2018.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

## 1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 80 mg/25 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

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

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

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

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije doza lijeka Tolucombi ne smije prelaziti 40 mg/12,5 mg jedanput dnevno. Tolucombi nije indiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem

jetrene funkcije. Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolucombi u djece i adolescenata u dobi do 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Tolucombi tablete namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno te se moraju uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Trudnoća

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

#### Oštećenje jetrene funkcije

Tolucombi ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

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

#### Renovaskularna hipertenzija

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

### Oštećenje bubrežne funkcije i presađen bubreg

Tolucombi se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene lijeka Tolucombi kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s lijekom Tolucombi je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.

### Intravaskularna hipovolemija

Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolucombi.

### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

### Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

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

### Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Tolucombi.

### Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenozе ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

### Metabolički i endokrini učinci

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

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

### Neravnoteža elektrolita

Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima, serumski elektroliti se moraju periodično određivati u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalemija

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

- Hiperkalemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) putem telmisartanske komponente lijeka Tolucombi, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz Tolucombi, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca te dijabetes melitus. Ako se uz Tolucombi istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hiponatremija i hipokloremična alkalozna

Ne postoje dokazi da Tolucombi smanjuje ili sprječava hiponatremiju induciranu diureticima. Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija

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

- Hipomagnezija

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

Laktoza, sorbitol i natrij

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

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

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

Etničke razlike

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

Ostalo

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

Općenito

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.

Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih



diuretika, uključujući hidroklorotiazid.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

#### Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

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

#### Nemelanomski rak kože

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

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

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

#### Akutna respiratorna toksičnost

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Litij

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

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

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin ili drugi lijekovi kao

što je heparin natrij)

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

#### Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se Tolucombi uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.

- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

#### Glikozidi digitalisa

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

#### Digoksin

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

#### Ostali antihipertenzivni lijekovi

Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

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

#### Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

#### Metformin

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

#### Kolestiramin i kolestipol smole

Apsorpcija hidroklorotiazida narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

#### Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka

istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

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

#### Presorni amini (npr. noradrenalin)

Učinak presornih amina može se smanjiti.

#### Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)

Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati hidroklorotiazidom.

#### Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

#### Kalcijeve soli

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

#### Beta-blokatori i diazoksid

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

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

#### Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

#### Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

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

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

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

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni lijeka Tolucombi kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji antagonistom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz hidroklorotiazid tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Studije na životinjama nisu dostatne. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

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

#### Dojenje

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

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

#### Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i hidroklorotiazida na mušku i žensku plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tolucombi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja lijeka Tolucombi mogu se povremeno pojaviti omaglica ili omamljenost.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

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

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

#### Tablični popis nuspojave

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ( $p \leq 0,05$ ) uz kombinaciju telmisartana i hidroklorotiazida nego uz placebo prikazane su u nastavku i klasificirane

prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja lijekom Tolucombi.

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

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

#### Infekcije i infestacije

Rijetko: bronhitis, faringitis i sinusitis

#### Poremećaji imunološkog sustva

Rijetko: egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupus eritematozusa<sup>1</sup>

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: hipokalemija

Rijetko: hiperuricemija, hiponatremija

#### Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost

Rijetko: depresija

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica

Manje često: sinkopa, parestezija

Rijetko: nesаница, poremećaji spavanja

#### Poremećaji oka

Rijetko: poremećaj vida, zamućeni vid

#### Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica

#### Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija, aritmije

#### Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Manje često: dispneja

Rijetko: respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem)

#### Poremećaji probavnog sustava

Manje često: proljev, suha usta, flatulencija

Rijetko: bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, povraćanje, gastritis

#### Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre<sup>2</sup>

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: angioedem (također s fatalnim ishodom), eritem, pruritus, osip, hiperhidroza, urtikarija

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: bol u leđima, spazmi mišića, mialgija  
Rijetko: artralgija, grčevi mišića, bol u udovima

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: erektilna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: bol u prsištu  
Rijetko: bolest nalik gripi, bol

#### Pretrage

Manje često: povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi  
Rijetko: povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima

<sup>1</sup> Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>2</sup> Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

#### *Dodatne informacije o individualnim komponentama*

Nuspojave prethodno prijavljene s jednom od individualnih komponenti mogu biti potencijalne nuspojave lijeka Tolucombi, čak iako nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima ovoga lijeka.

#### Telmisartan:

Nuspojave su se pojavljivale s istom učestalošću kod osoba liječenih placebom i telmisartanom.

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4%) obično je bila usporediva s placebom (43,9%) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Sljedeće nuspojave lijeka navedene u nastavku prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja na bolesnicima liječenim telmisartanom zbog hipertenzije ili na bolesnicima od 50 i više godina starosti s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

#### Infekcije i infestacije

Manje često: infekcije gornjeg dišnog sustava, infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis  
Rijetko: sepsa uključujući fatalan ishod<sup>3</sup>

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: anemija  
Rijetko: eozinofilija, trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: preosjetljivost, anafilaktičke reakcije

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: hiperkalemija  
Rijetko: hipoglikemija (kod bolesnika s dijabetesom)

#### Srčani poremećaji

Manje često: bradikardija

#### Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: somnolencija

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj  
Vrlo rijetko: intersticijska bolest pluća<sup>3</sup>

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: nelagoda u želucu

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: ekcem, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: artroza, bol u tetivama

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: oštećenje bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: astenija

Pretrage

Rijetko: sniženi hemoglobin

<sup>3</sup> Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava“

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid može uzrokovati ili pogoršati hipovolemiju što može dovesti do neravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave nepoznate učestalosti prijavljene uz primjenu samog hidroklorotiazida uključuju:

Infekcije i infestacije

Nepoznato: sijaaladenitis

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Nepoznato: nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija (ponekad s purpurom)

Nepoznato: aplastična anemija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: anafilaktičke reakcije, preosjetljivost

Endokrini poremećaji

Nepoznato: neodgovarajuća kontrola dijabetes melitusa

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipomagnezija

Rijetko: hiperkalcemija

Vrlo rijetko: hipokloremijska alkalozna

Nepoznato: anoreksija, smanjeni apetit, neravnoteža elektrolita, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: nemir

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: glavobolja

Nepoznato: ošamućenost

#### Poremećaji oka

Nepoznato: ksantopsija, efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta

#### Krvožilni poremećaji

Nepoznato: nekrotizirajući vaskulitis

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina

Nepoznato: pankreatitis, nelagoda u želucu

#### Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: hepatocelularna žutica, kolestatska žutica

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: sindrom nalik na lupus, reakcije fotoosjetljivosti, vaskulitis kože, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: slabost

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega, glikozurija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: pireksija

#### Pretrage

Nepoznato: povišeni trigliceridi

### Opis izabраниh nuspojava

#### Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre

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

#### Sepsa

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

#### Intersticijska bolest pluća

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

#### Nemelanomski rak kože

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

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se



omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9 Predoziranje

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

### Simptomi

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

### Liječenje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07.

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

### Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora podtipa 1 angiotenzina II (AT<sub>1</sub>). Telmisartan premješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT<sub>1</sub> receptoru. Telmisartan selektivno veže AT<sub>1</sub> receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko

djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Liječenje esencijalne hipertenzije

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

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

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

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

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

##### Kardiovaskularna prevencija

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

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

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

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

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

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

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

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

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease*

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

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

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

#### Nemelanomski rak kože

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

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

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

#### Apsorpcija

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

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

#### Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme ( $>99,5\%$ ), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, upućujući na dodatno vezanje u tkivima.

Hidroklorotiazid se 68% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je 0,83 – 1,14 l/kg.

#### Biotransformacija

Telmisartan: telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze  $^{14}\text{C}$ -označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi.

Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.  
Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

#### Eliminacija

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

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

#### Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi ( $C_{max}$  i AUC) pri rastućim dozama.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

#### Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih osoba i osoba mlađih od 65 godina.

#### Spol

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

#### Oštećenje bubrežne funkcije

Renalna ekskrecija ne sudjeluje u klirensu telmisartana. Na osnovi skromnog iskustva kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina od 30 – 60 ml/min, srednja vrijednost oko 50 ml/min), nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemodijalizom. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije hidroklorotiazida je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrežima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

#### Oštećenje jetrene funkcije

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

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

Toksikološki nalazi, također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s antagonistima receptora angiotenzina II, bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN) i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija

jukstaglomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ ublažiti oralnim nadomjescima otopine natrijevog klorida i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su smanjena tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s hidroklorotiazidom pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. Međutim, opsežno iskustvo primjene hidroklorotiazida u ljudi nije pokazalo vezu između njegove primjene i povećanja neoplazmi.

U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Blisteri (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 3 godine

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

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

Blisteri (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija): 14 x 1 i 98 x 1 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka, 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. siječnja, 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



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

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

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

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

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

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

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

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

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

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

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

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

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

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

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

#### 2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta.

##### Blister (OPA/Al/PVC folija//Al folija):

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

##### Blister (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija):

14 x 1 tableta  
98 x 1 tableta

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Samo na blisterima koji sadrže 7 tableta

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

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

#### 2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta.

Blister (OPA/Al/PVC folija//Al folija):

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

Blister (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija):

14 x 1 tableta  
98 x 1 tableta

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.



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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Samo na blisterima koji sadrže 7 tableta

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 80 mg/25 mg tablete  
telmisartan/hidroklorotiazid

#### 2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 25 mg hidroklorotiazida.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta.

Blister (OPA/Al/PVC folija//Al folija):

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

Blister (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija):

14 x 1 tableta  
98 x 1 tableta

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tolucombi 80 mg/25 mg tablete  
telmisartan/hidroklorotiazid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Samo na blisterima koji sadrže 7 tableta

PON  
UTO  
SRI  
ČET  
PET  
SUB  
NED

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

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

**Tolucombi 80 mg/25 mg tablete**

telmisartan/hidroklorotiazid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

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

### Što se nalazi u ovoj uputi

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

### 1. Što je Tolucombi i za što se koristi

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

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se proizvodi u organizmu, a dovodi do sužavanja krvnih žila i na taj način povišenja krvnog tlaka. Telmisartan blokira učinak angiotenzina II tako što opušta krvne žile i snižava Vaš krvni tlak.
- Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova koji se nazivaju tiazidski diuretici, koji uzrokuju povećano izlučivanje urina, što također dovodi do snižavanja Vašeg krvnog tlaka.

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

**Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) se primjenjuje** u liječenju visokog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) kod odraslih osoba čiji krvni tlak nije dobro kontroliran uz primjenu samog telmisartana.

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

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tolucombi

#### Nemojte uzimati Tolucombi

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

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

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

### **Upozorenja i mjere opreza**

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

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

Obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka Tolucombi ako uzimate:

- digoksin.
- bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
  - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
  - aliskiren.

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

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

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

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

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

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom "Nemojte uzimati Tolucombi".

### **Djeca i adolescenti**

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

### **Drugi lijekovi i Tolucombi**

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

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

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

dok uzimate Tolucombi.

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

### **Tolucombi s hranom i alkoholom**

Tolucombi možete uzimati s hranom ili bez nje.

Izbjegavajte konzumiranje alkohola dok se ne posavjetujete s liječnikom. Alkohol može još više sniziti krvni tlak i/ili povećati rizik od omaglice ili osjećaja nesvjestice.

### **Trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

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

#### Dojenje

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

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Neke osobe mogu osjećati omaglicu ili umor tijekom primjene lijeka Tolucombi. Ako osjećate omaglicu ili umor, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

### **Tolucombi sadrži laktozu, sorbitol i natrij**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg i Tolucombi 80 mg/25 mg sadrže 294,08 mg sorbitola u jednoj tableti, što odgovara 5 mg/kg/dan, ako je tjelesna težina 58,8 kg.

Bolesnici s tjelesnom težinom 58,8 kg ili manjom moraju uzeti u obzir da je sorbitol izvor fruktoze te da se, ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite neke šećere ili ako imate dijagnosticiran nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj u kojem osobe ne mogu razgraditi fruktozu, obratite liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) počne uzimati ovaj lijek.

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

## **3. Kako uzimati Tolucombi**

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

Preporučena doza lijeka Tolucombi je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan. Možete uzimati Tolucombi sa ili bez hrane. Tablete se moraju progutati s vodom ili drugim bezalkoholnim pićem. Važno je da uzimate Tolucombi svaki dan dok Vam liječnik ne propiše drugačije.

Ako Vaša jetra ne radi normalno, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg/12,5 mg jedanput dnevno.

### **Ako uzmete više Tolucombi tableta nego što ste trebali**

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

### **Ako ste zaboravili uzeti Tolucombi**

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

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

## **4. Moguće nuspojave**

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

### **Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:**

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

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

### **Moguće nuspojave lijeka Tolucombi:**

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

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

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

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Upala pluća (bronhitis), aktivacija ili pogoršanje sistemskog lupus eritematozusa (bolest u kojoj imunološki sustav tijela napada tijelo, što izaziva bolove u zglobovima, osipe po koži i vrućicu), upaljeno grlo, upala sinusa, osjećaj tuge (depresija), problemi s usnivanjem (nesanica), oštećenje vida, otežano disanje, bol u truhu, zatvor, nadutost (probavne tegobe), osjećaj mučnine (povraćanje), upala želuca (gastritis), abnormalna jetrena funkcija (japanska populacija ima veće izgleda za ovu nuspojavu), crvenilo kože (eritem), alergijske reakcije kao što su svrbež ili osip, pojačano znojenje, koprivnjača (urtikarija), bol zglobova (artralgija) i bol u udovima, grčevi u mišićima, bolest nalik gripi, bolovi, niske vrijednosti natrija, povišene vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze u krvi.

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

### **Telmisartan**

Kod bolesnika koji uzimaju monoterapiju telmisartana prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Infekcija gornjeg dišnog sustava (npr. upaljeno grlo, upala sinusa, obična prehlada), infekcije mokraćnog sustava, nedostatak crvenih krvnih stanica (slabokrvnost/anemija), visoke vrijednosti kalija, usporena srčana frekvencija (bradikardija), oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, slabost, kašalj.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Niski broj trombocita (trombocitopenija), porast određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), ozbiljna alergijska reakcija (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija, osip pri uzimanju lijeka), niske vrijednosti šećera u krvi (kod osoba koje imaju šećernu bolest), nadražaj želuca, ekcem (poremećaj kože), artroza, upala tetiva, sniženi hemoglobin (protein u krvi), izrazita pospanost.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

Postupni nastanak ožiljaka u tkivu pluća (intersticijska bolest pluća)\*\*

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

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

### **Hidroklorotiazid**

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

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

Mučnina, niska razina magnezija u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Smanjenje broja krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica (malih ljubičasto-crvenih mrlja na koži ili drugom tkivu uzrokovanih krvarenjem), visoka razina kalcija u krvi, glavobolja.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

Povišen pH (poremećena acidobazna ravnoteža) zbog niske razine klorida u krvi, [akutni respiratorni distress \(znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost\)](#).

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka):

Upala žlijezda slinovnica, rak kože i usana (nemelanomski rak kože), smanjenje broja (ili čak nedostatak) stanica u krvi, uključujući niske vrijednosti crvenih i bijelih krvnih stanica, ozbiljne alergijske reakcije (npr. preosjetljivost, anafilaktička reakcija), smanjeni ili gubitak apetita, nemir, ošamućenost, zamućeni vid ili žutilo pred očima, slabljenje vida ili bol u očima (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice), akutne miopatije ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta), upala krvnih žila (nekrotizirajući vaskulitis), upala gušterače (pankreatitis), nadražen želudac, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), sindrom sličan lupusu (stanje koje oponaša bolest koja se naziva sistemski lupus eritematosus pri kojem imunološki sustav tijela napada tijelo), poremećaji kože kao što je upala krvnih žila kože, povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip, crvenilo kože, mjehurići na usnicama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući znakovi multififormnog eritema), slabost, upala bubrega ili oštećenje bubrežne funkcije, glukoza u urinu (glikozurija), vrućica, poremećena ravnoteža elektrolita, visoke vrijednosti kolesterola u krvi, smanjeni volumen krvi, povišene vrijednosti glukoze u krvi, poteškoće u kontroliranju razine glukoze u krvi/urinu kod bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti, ili masnoća u krvi.

### **Prijavljevanje nuspojave**

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

## **5. Kako čuvati Tolucombi**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Tolucombi sadrži**

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

### **Kako Tolucombi izgleda i sadržaj pakiranja**

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

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

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

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

Blisteri (OPA/Al/PE folija sa sredstvom za sušenje//Al folija): 14 x 1 i 98 x 1 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođači**

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

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB



Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

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