

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta

40 mg telmizartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta

80 mg telmizartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Egy 40 mg/12,5 mg-os tabletta 57 mg laktózt (monohidrát formájában) és 147,04 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

Egy 80 mg/12,5 mg-os tabletta 114 mg laktózt (monohidrát formájában) és 294,08 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta

Egyik oldalán fehér, csaknem fehér vagy rózsaszínes fehér, szemközti oldalán márványozott rózsaszín, kétrétegű, mindkét oldalán domború tabletta, mérete: 15 × 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta

Egyik oldalán fehér, csaknem fehér vagy rózsaszínes fehér, szemközti oldalán márványozott rózsaszín, kétrétegű, mindkét oldalán domború tabletta, mérete: 18 × 9 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hypertonia kezelése.

A Tolucombi állandó dózisösszetételű (40 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot, valamint 80 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmazó) kombinált készítmény felnőttek számára, melynek alkalmazása abban az esetben javallott, ha telmizartán-monoterápiával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Tolucombi tabletta alkalmazása azoknak a betegeknek javasolt, akiknek a vérnyomása telmizartánnal önmagában nem megfelelően beállított. Az állandó összetételű kombináció alkalmazása előtt ajánlott az összetevők adagját külön-külön, egyénre szabottan beállítani. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni a monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására.

- Napi egy Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablettát adható, ha telmizartán 40 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.
- Napi egy Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablettát adható, ha telmizartán 80 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.

Károsodott veseműködés

Tanácsos időszakosan ellenőrizni a veseműködést (lásd 4.4 pont).

Károsodott májműködés

Enyhe-középsúlyos májkárosodás esetén a napi adag nem lehet több egy Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablettánál. Súlyos májkárosodásban nem javasolt a Tolucombi alkalmazása. A tiazid diuretikumokat károsodott májműködésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Idősek

Nem szükséges módosítani az adagolást.

Gyermekek és serdülők

A Tolucombi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Tolucombi tablettát naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, folyadékkal kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid-származék).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Cholestasis és az epeutak elzáródásos rendellenességei.
- Súlyos májműködési zavar.
- Súlyos veseműködési zavar (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).
- Refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia.

A Tolucombi egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonisták kezelését a terhesség alatt nem szabad megkezdeni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatását nem tekintik elengedhetetlennek, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely esetében a terhesség alatti alkalmazás biztonságossága igazolt. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni, és ha ez helyénvaló, alternatív kezelést kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Májkárosodás

A Tolucombi tablettát nem adható cholestasisban, epéuti elzáródásban, vagy súlyos májelégtelenségben

(lásd 4.3 pont), ugyanis a telmizartán javarészt az epével ürül ki a szervezetből. Ezekben a betegekben a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható.

Ezen kívül, károsodott májműködésű, vagy progrediáló májbetegségben szenvedő betegeken körültekintően kell alkalmazni, mert ezekben az állapotokban a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyának kisebb megingásai is májcomát idézhetnek elő. Májkárosodásban nincsenek klinikai tapasztalatok a Tolucombi alkalmazásával.

Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen működő vese artériájának szűkülete esetén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel végzett kezelés súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának veszélyével jár.

Veseműködés zavara és vesetranszplantáció

A Tolucombi-t súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont). Veseátültetéssel nemrégiben kezelt betegeknél nincsenek tapasztalatok a Tolucombi alkalmazásával. Enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedők Tolucombi-kezelésével kevés a tapasztalat, ezért célszerű időszakosan ellenőrizni a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszintjét. Vesekárosodásban tiazid-diuretikumok adásakor azotaemia alakulhat ki.

Intravascularis hypovolaemia

Tünetekkel járó hypotonia léphet fel – különösen a gyógyszer első adagja után – azokban betegeknél, akikben kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózisú diuretikum kezelés, étrendi sómegvonás, ill. hasmenés vagy hányás következtében. Ennek megfelelően, a Tolucombi adagolásának megkezdése előtt ezeket az állapotokat meg kell szüntetni.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádjá (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegeknél, akik értónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis szűkületét), az erre a rendszerre ható gyógyszerekkel végzett kezelés akut hypotoniával, hyperazotaemiával, oliguriával, vagy ritkán akut veseelégtelenséggel társult (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronismus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronismusban rendszerint hatástalanok, ezért nem ajánlott a Tolucombi alkalmazása.

Aorta- és mitralis stenosis, hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia

Más értágítókhoz hasonlóan, fokozott óvatosság ajánlott aortaszűkület vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia esetén.

Anyagcsere- és endokrin hatások

A tiazid-kezelés ronthatja a glükóz-toleranciát, míg a cukorbetegségben hypoglykaemia alakulhat ki telmizartán, és inzulin-, vagy antidiabetikus kezelés mellett. Ezért ezeknél a betegeknél megfontolandó a vércukorszint ellenőrzése; az inzulin, vagy az antidiabetikumok adagjának módosítására lehet szükség, ha ez javallott. A lappangó diabetes a tiazid-kezelés ideje alatt manifesztálódhat.

Tiazid-diuretikumok alkalmazása során a szérum koleszterin- és trigliceridszintje emelkedik; mindazonáltal, a Tolucombi tablettában található, 12,5 mg-os adaggal kapcsolatosan alig, vagy

egyáltalán nem észleltek ilyen hatást.

A tiazid-kezelés során hyperurikaemia, ill. típusos köszvényes roham alakulhat ki.

Elektrolitegyensúly-zavar

Mint a diuretikummal kezelt betegeknél általában, megfelelő időközönként meg kell határozni a szérum-elektrolitok szintjét.

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid, felboríthatják a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyát (hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloroemiás alkalosis alakulhat ki). Ennek figyelmeztető jelei: szájszárazság, szomjúságérzés, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy -görcsök, izomgyengeség, alacsony vérnyomás, oliguria, tachycardia, gastrointestinalis zavarok, pl.hányinger, hányás (lásd 4.8 pont).

- Hypokalaemia

Noha a tiazid-diuretikumokkal végzett kezelés ideje alatt kialakulhat hypokalaemia, az egyidejűleg alkalmazott telmizartán csökkentheti a diuretikum okozta hypokalaemiát. Fokozott a hypokalaemia kockázata májcirrhosisban szenvedőknél, erős diuresis kialakulása esetén, elégtelen *per os* elektrolitbevitel esetén, továbbá egyidejű kortikoszteroid-, vagy adrenokortikotrop hormon (ACTH) kezelés esetén (lásd 4.5 pont).

- Hyperkalaemia

Ezzel ellentétben, a Tolucombi telmizartán komponense angiotenzin II (AT1)-receptorokat gátló hatásának köszönhetően hyperkalaemia fordulhat elő. Jóllehet a Tolucombi alkalmazása során nem észleltek klinikai szempontból számottevő hyperkalaemiát, a hyperkalaemia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a károsodott veseműködés és/vagy a szívelégtelenség, valamint a diabetes mellitus. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket, ill. káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítményeket óvatosan kell adni Tolucombi-t szedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

- Hyponatraemia és hypochloroemiás alkalosis

Nincs bizonyíték arra, hogy a Tolucombi csökkentené vagy megelőzné a diuretikum-ozokta hyponatraemia kialakulását. A klorid-hiány rendszerint csekély, általában nem szükséges korrigálni.

- Hypercalcaemia

A tiazidok csökkenthetik a vizelettel történő kalcium-ürítést, ill. a szérum kalciumszint intermittáló és kismértékű emelkedését idézhetik elő, a kalcium-anyagcsere ismert rendellenességeinek fennállása nélkül. A kifejezett hypercalcaemia lappangó hyperparathyreosis jele lehet. A mellékpajzsmirigy-funkciós vizsgálatok elvégzése előtt fel kell függeszteni a tiazidok adását.

- Hypomagnesaemia

A tiazidok fokozzák a vizelettel történő magnézium-ürítést, emiatt hypomagnesaemia alakulhat ki (lásd 4.5 pont).

Laktóz, szorbit és nátrium

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Tolucombi 40 mg/12,5 mg tableta 147,04 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

Az egyidejűleg alkalmazott szorbit tartalmú készítmények vagy a szorbit táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

A Tolucombi 80 mg/12,5 mg tableta 294,08 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

Az egyidejűleg alkalmazott szorbit tartalmú készítmények vagy a szorbit táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását. Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő, 58,8 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél (≥ 5 mg/ttkg/nap adag) ez a gyógyszer nem alkalmazható.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Etnikai különbségek

Egyéb angiotenzin II-receptor antagonistákhoz képest, a telmizartán láthatóan kevésbé csökkenti a vérnyomást fekete bőrű, mint nem fekete bőrű betegekben. Ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete bőrű hypertóniás populációban gyakoribb az alacsony reninszint.

Egyéb

Miként más antihipertenzív szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

Általános

Túlérzékenységi reakció hidroklorotiaziddal szemben nem feltétlenül csak olyan betegekben fordulhat elő, akiknek a kórelőzményében allergia, vagy asthma bronchiale szerepel, de nagyobb a valószínűsége ilyen kórelőzmény esetén. Tiazid-diuretikumokkal kezelt betegekben systemás lupus erythematosus fellángolását vagy aktiválódását is észlelték.

Tiazid-diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid kapcsán fényérzékenységi reakciók eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Ha a kezelés alatt fényérzékenységi reakció jelentkezik, a kezelés leállítását javasolt. Ha a diuretikum ismételt adását szükségesnek ítélik, ajánlott a napnak vagy mesterséges UVA fénynek kitett bőrterületek védelme.

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder zárt zugú glaucoma:

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami idioszinkráziás reakciót válthat ki, amely látótérkieséssel járó choroideális folyadékot, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát eredményezhet. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés és a szemfájdalom akut megjelenése, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a mielőbbi abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás változatlanul magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dózisaival összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizték bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percekben vagy órákon belül alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a Tolucombi adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknek, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Lítium

A szérumban lévő lítium koncentrációjának reverzibilis emelkedését, ill. toxicitásának fokozódását észlelték, ha lítiumot és angiotenzin-konvertáló enzim-gátlót együttesen adtak. Ritkán angiotenzin II-receptor antagonisták (pl. Tolucombi) adásakor is beszámoltak erről. Ezért lítium és Tolucombi együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Ha elengedhetetlennek bizonyul ennek a kombinációnak az alkalmazása, akkor ennek ideje alatt a szérumban lévő lítiumszintjét gondosan monitorozni kell.

Káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. a káliumürítést fokozó egyéb diuretikumok, hashajtók, kortikoszteroidok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin-G-nátrium, szalicilsav és származékai).

Ilyen anyagok és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Az említett gyógyszerek potenciórozhatják a hidroklorotiazid szérumban lévő káliumszintet csökkentő hatását (lásd 4.4 pont).

Káliumszintet emelő és hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítmények, ciklosporin és egyéb gyógyszerek, mint heparin-nátrium)

Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Más, a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján, a felsorolt gyógyszerek emelhetik a szérumban lévő káliumszintjét, ezért együttes adásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek, melyek hatását a szérumban lévő káliumszint zavara befolyásolja

Időközönként ellenőrizni kell a káliumszintet és az EKG-t, ha a Tolucombi-t szérumban lévő kálium szint eltérést okozó gyógyszerekkel (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmikumok), valamint a következő, *torsades de pointes* kamrai tachycardiát okozó gyógyszerekkel (köztük egyes antiaritmikus szerek) adják együtt, a hypokalaemia ugyanis *torsades de pointes* kialakulására hajlamosít:

- I a osztályú antiaritmikus szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- III osztályú antiaritmikus szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid)
- egyes antipszichotikumok (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulprid, tiaprid, primozid, haloperidol, droperidol)
- egyéb szerek (pl. bepridil, cizaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolasztin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin iv.)

Digitálisz glikozidok

A tiazid okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegíti a digitálisz okozta szívritmuszavarok kialakulását (lásd 4.4 pont).

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adják együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49%) és a mélyponti koncentrációjának (20%) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

Egyéb vérnyomáscsökkentők

A telmizartán fokozhatja az egyidejűleg adott egyéb antihipertenzívumok vérnyomáscsökkentő hatását.

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotóniát, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Antidiabetikumok (orális készítmények és inzulin)

Az antidiabetikum adagolásának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4 pont).

Metformin

Körültekintően kell alkalmazni a metformint, a hidroklorotiazid által esetlegesen előidézett, funkcionális veseelégtelenség következtében kialakult laktacidosis kockázata miatt.

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták

A hidroklorotiazid felszívódása csökken anioncserélő gyanták jelenlétében.

Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)

A NSAID-ok (pl. a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik a tiazid-diuretikumok vizelethajtó, natriureticus és vérnyomáscsökkentő hatását, és csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását.

Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl. dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció további hanyatlását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve az után, bizonyos időközönként.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24} - és C_{max} -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Presszoraminok (pl. noradrenalin)

A presszoraminok hatása csökkenhet.

Nem-depolarizáló izomrelaxánsok (pl. tubokurarin)

A hidroklorotiazid potenciózhatja a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását.

Köszvény elleni szerek (pl. probenecid, szulfipirazon és allopurinol)

A hidroklorotiazid hatására emelkedhet a szérumban a húgysavszintje, ezért az uricosuriás szerek adagolásának módosítása válhat szükségessé. Indokolt lehet a probenecid és a szulfipirazon adagjának emelése.

Tiazid egyidejű adása esetén fokozódhat az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata.

Kalciumsók

A tiazid-diuretikumok a kalciumürítés csökkentése révén emelhetik a szérumban a kalciumszintjét. Ha kalciumpótló készítmények vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-terápia) alkalmazása szükséges, monitorozni kell a szérumban a kalciumszintjét és a mért értékeknek megfelelően módosítani az adagokat.

Béta-blokkolók és diazoxid

A tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid vércukorszint-emelő hatását.

Antikolinerg szerek (pl. atropin, biperidén)

A gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés ütemének csökkentése révén fokozhatják a tiazid diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin

A tiazidok növelhetik az amantadin mellékhatásainak kockázatát.

Citotoxikus szerek (pl. ciklofoszamid, metotrexát)

A tiazidok a renális kiválasztás csökkentése révén fokozhatják a citotoxikus gyógyszerek myeloszuppresszívhatását.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő, köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofén, amifosztin. Ezen kívül, az orthostaticus hypotoniát súlyosbíthatják: alkohol, barbiturátok, nyugtatók, illetve az antidepresszánsok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A Tolucombi terhes nőknél történő alkalmazására nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetében is. Hacsak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely esetében a terhesség alatti alkalmazás biztonságossága igazolt. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni, és ha ez helyénvaló, alternatív kezelést kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták-kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vese-funkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vese-funkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A hidroklorotiazid terhesség alatt, különösen az első trimeszterben történő alkalmazásával kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok. Az állatkísérletekből származó adatok nem elegendőek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján, alkalmazása a második, illetve a harmadik trimeszterben károsíthatja a foeto-placentaris perfúziót, valamint olyan foetalis és neonatalis hatásokat okozhat, mint az icterus, elektrolit-egyensúlyzavar, és thrombocytopenia. A hidroklorotiazidot nem szabad alkalmazni terhességi oedema, terhességi hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mert ez a plazmavolumen-csökkenés és a placentaris-hypoperfusio kockázatával járna, anélkül, hogy a betegség lefolyására kedvezően hatna.

A hidroklorotiazid nem használható esszenciális hypertonia kezelésére várandós nőknél, azokat a ritka helyzeteket kivéve, amikor semmilyen más kezelés nem alkalmazható.

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a Tolucombi szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a Tolucombi alkalmazása nem javasolt, és más, a szoptatás során nagyobb bizonyossággal biztonságosnak talált kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. A tiazidok magas dózisban intenzív diurézist okoznak, ami gátolhatja az anyatej termelődését. A Tolucombi alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott. Ha a Tolucombi szoptatás alatti alkalmazása feltétlenül szükséges, a dózist a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a telmizartán és a hidroklorotiazid által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tolucombi befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Tolucombi szedésekor esetenként szédülés vagy álmoság léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a szédülés volt. A súlyos angiooedema a ritkán ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) előforduló mellékhatások között szerepel.

A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a Tolucombi-t szedők és a csak telmizartánnal kezelték közt hasonló volt az 1471 betegben végzett, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban, melyekben a betegek vagy telmizartánt és hidroklorotiazidot ($n = 835$), vagy csak telmizartánt kaptak ($n = 636$). A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott gyógyszeradag nagyságától, vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A következő táblázat bemutatja az összes mellékhatást – szervrendszerek szerint csoportosítva, amelyeket klinikai vizsgálatokban észleltek, és a telmizartán + hidroklorotiazid kombinációjával kezelt betegekben a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő ($p \leq 0,05$). Olyan mellékhatások, amelyek a készítmény egyes összetevőinek külön-külön való adásakor felléptek, de a klinikai vizsgálatok során nem jelentkeztek, a Tolucombi alkalmazása során kialakulhatnak.

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Ritka: Bronchitis, pharyngitis, sinusitis

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Systemás lupus erythematosus fellángolása vagy aktiválódása¹

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hypokalaemia

Ritka: Hyperurikaemia, hyponatraemia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: Szorongás

Ritka: Depresszió

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Szédülés

Nem gyakori: Ájulás, paraesthesia

Ritka: Álmatlanság, alvászavar

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Ritka: Látászavar, homályos látás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: Vertigo

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: Tachycardia, szívritmuszavarok

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: Hypotonia, orthostaticus hypotonia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Dyspnoe

Ritka: Respirációs distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát is)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hasmenés, szájszárazság, flatulencia

Ritka: Hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar, hányás, gastritis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Ritka: Kóros májfunkciós értékek/májbetegség²

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Ritka: Angiooedema (halálos kimenetellel is), erythema, pruritus, bőrküítés, hyperhidrosis, urticaria

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: Hátfájás, izomgörcs, izomfájdalom

Ritka: Ízületi fájdalom, izommerevség, végtagfájdalom

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: Erectilis dysfunctio

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: Mellkasi fájdalom

Ritka: Influenzaszerű tünetek, fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori: Emelkedett húgysavszint a vérben

Ritka: Emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett kreatinin-foszfokináz aktivitás a vérben, emelkedett májenzim-aktivitás

1: A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján.

2: A további információkat lásd a „Néhány, kiválasztott mellékhatás leírása” alpontban.

További tudnivalók az egyes hatóanyagokról

A készítmény összetevőinek önálló alkalmazása során korábban megfigyelt mellékhatások Tolucombi tablettát szedő betegekben is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

Telmizartán:

A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a placebót kapó és a telmizartánnal kezelt betegeknek.

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a mellékhatások összesített gyakorisága általában hasonló volt a telmizartánnal kezelt betegekben (41,4%) és a placebo-kezelésben részesülőkben (43,9%). A következőkben felsorolt mellékhatások az ezidáig elvégzett klinikai vizsgálatok telmizartánnal

kezelt hypertóniás résztvevőinél vagy 50 éves, illetve annál idősebb, a cardiovascularis szövődmények magas kockázatának kitett résztvevőinél jelentkeztek.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Nem gyakori: Felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzés, beleértve a cystitist is
Ritka: Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket³ is beleértve

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Anaemia
Ritka: Eosinophilia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hyperkalaemia
Ritka: Hypoglykaemia (cukorbetegknél)

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: Bradycardia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Aluszékonyság

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Köhögés
Nagyon ritka: Interstitialis tüdőbetegség³

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Gyomorpanaszok

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Ritka: Ekzema, gyógyszer okozta kiütés, toxikus bőrküetés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Ritka: Arthrosis, ínfájdalom

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori: Vesekárosodás, beleértve a heveny veseelégtelenséget is

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: Asthenia

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Ritka: Csökkent hemoglobinszint

3: A további információkat lásd a „Néhány, kiválasztott mellékhatás leírása” alpontban.

Hidroklorotiazid:

A hidroklorotiazid hypovolaemiát okozhat, ill. súlyosbíthatja azt, aminek következtében felborulhat az elektrolit-háztartás egyensúlya (lásd 4.4 pont).

Hidroklorotiazid-monoterápia során a következő ismeretlen gyakoriságú mellékhatásokat észlelték:

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Nem ismert: Sialoadenitis

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
Nem ismert: Nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Thrombocytopenia (néha purpurával)

Nem ismert: Aplasticus, és haemolyticus anaemia, csontvelődepresszió, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis,

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók

Endokrin betegségek és tünetek

Nem ismert: Nem megfelelően beállított diabetes mellitus

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: Hypomagnesaemia

Ritka: Hypercalcaemia

Nagyon ritka: Hypochloraemiás alkalosis

Nem ismert: Étvágytalanság, étvágycsökkenés, elektrolit-zavarok, hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, hypovolaemia

Pszichiátriai kórképek

Nem ismert: Nyugtalanság

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Fejfájás

Nem ismert: Szédülékenység

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem ismert: Xanthopsia, choroidealis effusio, akut myopia, akut zárt zugú glaucoma

Érbetegségek és tünetek

Nem ismert: Necrotizáló vasculitis

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon ritka: Akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont)

Emésztőszervi betegségek és tünetek

Gyakori: Nausea

Nem ismert: Hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorpanaszok

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem ismert: Sárgaság (hepatocelluláris vagy cholestaticus icterus)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: Lupus-szerű tünetegyüttes, fényérzékenységi reakciók, cutan vasculitis, toxicus epidermalis necrolysis, erythema multiforme

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem ismert: Gyengeség

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: Interstitialis nephritis, vesekárosodás, glycosuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem ismert: Láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
Nem ismert: Emelkedett trigliceridszint

A kiválasztott mellékhatások leírása:

Kóros májfunkciós értékek/májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Sepsis

A PROfESS-vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben interstitialis tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A telmizartán túlادagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Nem ismert, hogy a hemodialízis milyen mértékben képes a hidroklorotiazidot eltávolítani.

Tünetek

A telmizartán túlادagolása után leginkább hypotonia és tachycardia kialakulása várható, azonban bradycardiáról, szédülésről, hányásról, emelkedett szérum kreatininszintről és akut veseelégtelenségről is beszámoltak. A hidroklorotiazid-túlادagolás erőteljes diuresis kiváltásával elektrolit-hiányt (hypokalaemiát, hypochloraemiát) és hypovolaemiát idéz elő. A túlادagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg adott digitálisz glikozidok, ill. bizonyos antiarrhythmiaszerek okozta szívritmuszavarokat.

Kezelés

A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés a bevétel óta eltelt idő hosszától és a tünetek súlyosságától függ. Javasolt a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásának bizonyulhat túlادagolás kezelésekor az aktív szén is. A szérum elektrolitok és a kreatinin szintjét sűrűn kell ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors, intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámias tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotenzin rendszerre ható szerek, angiotenzin II antagonisták és diuretikumok, ATC kód: C09DA07

A Tolucombi az angiotenzin II-receptor antagonistá telmizartán és a tiazid-diuretikum hidroklorotiazid kombinációja. Ezen összetevők kombinációjának additív vérnyomáscsökkentő hatása van, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint a komponensek önmagukban. A Tolucombi naponta egyszer adva a teljes terápiás dózistartományban hatékonyan és kíméletesen csökkenti a vérnyomást.

Hatásmechanizmus

A telmizartán szájon át adható, hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT₁)-receptor antagonistá. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT₁-receptor altípusról. Nem fejt ki semmilyen részleges agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂- vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, amelynek aszintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e hiperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma reninaktivitását, és nem blokkolja az ionszűrőket. Nem gátolja a bradikinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradikinin-közvetítette mellékhatásokat potenciálja.

Egészséges önkéntesekben 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is mérhető.

A hidroklorotiazid tiazid-típusú diuretikum. A tiazid-típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok az elektrolit-reabszorpció renális tubularis mechanizmusára hatnak, közvetlenül és hozzávetőleg azonos mértékben fokozva a nátrium- és a kloridürítést. A hidroklorotiazid vizelethajtó hatása révén csökkenti a plazmatérfogatot és fokozza a plazma reninaktivitást, valamint az aldoszteron-kiválasztást. Ennek következtében nő a vizelettel ürülő kálium és bikarbonát mennyisége, és csökken a szérum káliumszint. A telmizartán egyidejű alkalmazása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – ellensúlyozhatja ezeknek a vizelethajtóknak a káliumürítést fokozó hatását. A hidroklorotiazid mellett a diuresis 2 órán belül jelentkezik, a maximális hatás kb. 4 óra múlva következik be, és kb. 6-12 órán keresztül megmarad.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Esszenciális hypertonia kezelése

A telmizartán első adagjának hatása fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 hetes kezelés után tetőzik, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad. Az ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján, a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítették a maximális hatás időpontjában, ill. közvetlenül a következő dózis adása előtt végzett mérések, amelyek során a maradék-csúcskoncentrációk aránya egyenletesen 80% felett maradt 40 mg-os, ill. 80 mg-os telmizartán dózisok alkalmazása után, a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Hypertóniás betegekben a telmizartán a systolés és a diastolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihypertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

A telmizartán alkalmazásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel rebound vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegekben, mint azokban, akiknek ACE-inhibítort adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két antihypertenzív kezelést hasonlították össze.

Cardiovascularis prevenció

Az ONTARGET (ONgoing Telmizartán Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint

Trial) vizsgálatban a telmizartán, a ramipril valamint a telmizartán és ramipril kombinációjának 25 620, olyan 55 évnél idősebb beteg cardiovascularis kimenetélére kifejtett hatását hasonlították össze, akiknek az anamnézisében koszorúér-betegség, stroke, TIA, perifériás érbetegség vagy szervkárosodással (pl. retinopathiával, balkamra hipertrofiával, makro- vagy mikroalbuminuriával) járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt, ami a cardiovascularis események szempontjából rizikópopuláció.

A betegek véletlen besorolás alapján kerültek a következő három csoport valamelyikébe: telmizartán 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), vagy 80 mg telmizartán és 10 mg ramipril kombinációja (n = 8502), és a betegeket átlagosan 4,5 évig követték.

A telmizartán a ramiprilhez hasonló hatást mutatott a cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke és pangásos szívelégtelenség miatti kórházi kezelés elsődleges összetett végpontjának csökkentésében. Az elsődleges végpont incidenciája hasonló volt a telmizartán (16,7%) és a ramipril (16,5%) csoportokban. A relatív házárd a telmizartán esetén a ramiprilhez képest 1,01 volt (97,5% CI 0,93-1,10, p (non-inferioritás) = 0,0019 1,13-as határnál). Az összmortalitás a telmizartánnal kezelt betegeknél 11,6%, a ramiprillal kezeltéknél 11,8% volt.

A telmizartán a ramiprilhez hasonlóan hatékony volt a következő, előre meghatározott másodlagos végpontok esetében: cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08, p (non-inferiority) = 0,0004)], ezek voltak a ramipril hatását a placebóval szemben vizsgáló HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) referencia vizsgálat elsődleges végpontjai.

A TRANSCEND vizsgálatban ACE-inhibitorral szemben intoleráns, egyébként az ONTARGET vizsgálat beválasztási kritériumainak megfelelő betegeket randomizáltak, akik a standard kezelésem felül 80 mg telmizartánt (n = 2954) vagy placebót (n = 2972) kaptak. A követés átlagos időtartama 4 év és 8 hónap volt. Nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke vagy kórházi kezelést igénylő pangásos szívelégtelenség) incidenciájában (15,7% a telmizartán, és 17,0% a placebo csoportban, relatív házárd 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p=0,22)). A telmizartán a placebohoz képest előnyösebbnek bizonyult a cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke előre meghatározott másodlagos összetett végpontja szempontjából [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. A cardiovascularis mortalitásra kifejtett előnyös hatásra vonatkozó bizonyítékot nem találtak (relatív házárd 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

A köhögés és az angiooedema ritkábban jelentkezett a telmizartánnal kezelt, mint a ramiprillel kezelt betegek esetében, míg hypotonia a telmizartán esetében jelentkezett gyakrabban.

A telmizartán és a ramipril kombinációja nem volt előnyösebb az önmagában alkalmazott ramiprilmnél vagy telmizartánnál. A cardiovascularis mortalitás és az összmortalitás számszerűleg gyakoribb volt a kombináció esetén. Ezen kívül lényegesen nagyobb gyakorisággal fordult elő hyperkalaemia, veseelégtelenség, hypotonia és syncope a kombinációs ágon. Ezért a telmizartán és ramipril kombinációja nem javasolt ebben a populációban.

A PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) vizsgálatban a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegeknél a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg a telmizartán esetében, a placebohoz képest (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95%-os megbízhatósági intervallum, 1,00 – 2,06)]. A fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebót szedőkhöz képest (0,16%) nagyobb volt telmizartánt szedő betegeknél (0,33%) [RR 2,07 (95%-os megbízhatósági intervallum, 1,14 – 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

Két nagy, randomizált, kontrollós vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II-receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegekben végezték, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegekben végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy cardiovascularis kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve cardiovascularis betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknek. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A cardiovascularis eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban.

Epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatai alapján, a hosszú távú hidroklorotiazid-kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

Az állandó dózisösszetételű kombinációban alkalmazott telmizartán/hidroklorotiazid-kezelés mortalitásra és szív-érrendszeri morbiditásra kifejtett hatásai egyelőre nem ismertek.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0-4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7-10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Úgy tűnik, hogy egészséges önkéntesekben a hidroklorotiazid és a telmizartán együttadása egyik összetevő farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Telmizartán: szájon át alkalmazva, a telmizartán plazmaszintje 0,5-1,5 órával a bevétel után éri el a csúcserőértékét. Abszolút biohasznosulása 40 mg-os dózis adása után 42%, 160 mg adása után 58%. A táplálék kismértékben csökkenti a telmizartán biohasznosulását, 40 mg-os tabletta adása után kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis után kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC). A gyógyszer bevétele után 3 órával már nincs különbség az éhgyomorral, ill. az étkezés közben alkalmazott telmizartán plazmakoncentrációja között. Az AUC kismértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatását. Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

Hidroklorotiazid: a Tolucombi-t *per os* alkalmazva kb. 1-3 óra múlva mérhető a hidroklorotiazid csúscsökkentő koncentrációja. A kumulatív renális kiválasztás alapján, a hidroklorotiazid biohasznosulása kb. 60%-os.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (> 99,5%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az alfa-1-savanyú glikoproteinhez. Az állandó plazmaszint kialakulása után mérhető látszólagos eloszlási térfogat hozzávetőleg 500 liter, ami további szöveti kötődést jelez.

A hidroklorotiazid 68%-a kötődik plazmafehérjékhez; a látszólagos eloszlási térfogat 0,83-1,14 l/kg.

Biotranszformáció

A telmizartán glükuronid-konjugációval metabolizálódik, egy farmakológiailag inaktív acilglükuroniddá. Emberben az anyavegyület glükuronidja a telmizartán egyetlen azonosított metabolitja. ¹⁴C-izotóppal jelzett telmizartán egyszeri adagjának adása utána a plazmában mért radioaktivitás kb. 11%-a származik a glükuronidtól. A telmizartán metabolizmusában nem vesznek részt a citokróm P450 izoenzimek.

A hidroklorotiazid emberben nem metabolizálódik.

Elimináció

Telmizartán: az intravénásan, vagy szájon át adott, ¹⁴C-izotóppal jelzett telmizartán dózis túlnyomó része (> 97%) az epébe választódott ki és a széklettel ürült. A vizeletben csupán nyomokban volt kimutatható. A *per os* alkalmazott telmizartán teljes plazma-clearance-e > 1500 ml/perc. A terminális eliminiációs felezési idő >20 óra volt.

A hidroklorotiazid szinte teljes mennyisége változatlan formában ürül a vizelettel. A *per os* adag kb. 60%-a 48 órán belül kiürül a szervezetből. A renalis clearance kb. 250-300 ml/perc. A hidroklorotiazid terminális eliminiációs felezési ideje 10-15 óra.

Linearitás/nem-linearitás

Telmizartán: A *per os* alkalmazott telmizartán farmakokinetikája a 20-160 mg-os dózistartományban nem lineáris, a dózis növelésével az arányosnál nagyobb mértékben emelkedik a plazmakoncentráció (a C_{max} és az AUC).

A hidroklorotiazid farmakokinetikája lineáris.

Idősek

65 évesnél fiatalabb, ill. idősebb betegekben a telmizartán farmakokinetikája nem különbözik.

Nem

A telmizartán plazmaszintje nőkben 2-3-szor magasabb, mint férfiakban. Ennek ellenére, a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy nőkben kifejezettebb lenne a vérnyomáscsökkentő hatás, ill. gyakrabban jelentkezne orthostaticus hypotonia. Az adagolás módosítására nincs szükség. A hidroklorotiazid plazmakoncentrációja nőkben inkább magasabb volt, mint férfiakban; ennek azonban klinikai szempontból nem tulajdonítanak jelentőséget.

Vesekárosodás

A telmizartán eliminációjában nincs szerepe a renalis kiválasztásnak. Az enyhe-középsúlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, átlagosan 50 ml/perc) szenvedőkben szerzett csekély tapasztalatok alapján beszűkült veseműködésű betegek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolását. A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A veseműködés romlása esetén csökken a hidroklorotiazid eliminációjának sebessége. Egy klinikai vizsgálatban átlagosan 90 ml/perc kreatinin-clearance esetén a betegekben a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje megnőtt. Funkcionálisan anephriás betegekben kb. 34 óra az eliminációs felezési idő.

Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májműködés beszűkülése esetén közel 100%-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása. Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok során, amikor telmizartánt és hidroklorotiazidot együtt

adtak normotenzíós patkányoknak és kutyáknak, a klinikai terápiás tartománynak megfelelő dózisokban, nem észleltek új hatásokat azokon kívül, melyek a kombináció tagjainak monoterápiás alkalmazása kapcsán már ismertek voltak. A toxikológiai leletek a klinikai terápiás alkalmazás szempontjából valószínűleg lényegtelenek.

A toxikus jelenségek, amelyek az angiotenzin-konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból is ismertek, a következők voltak: a vörösvértest jellemzők (vörösvértestszám, haemoglobin szint és haematocrit érték) csökkenése, a vese haemodinamikai paramétereinek változása (a karbamidnitrogén- és a kreatinin szint emelkedése), a plazma reninaktivitás fokozódása, a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiája/hyperplasiája, továbbá gyomornyálkahártya-károsodás. A gyomor-elváltozások nátrium-klorid oldat *per os* adásával és az állatok csoportos elhelyezésével megelőzhetők, vagy legalábbis mérsékelhetők voltak. Kutyában a vesetubulusok kítágulását és atrophiáját figyelték meg. Feltételezik, hogy ezek a változások a telmizartán farmakológiai aktivitására vezethetők vissza.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított. Mindazonáltal, a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett hatást, pl. alacsonyabb testsúlyt és késleltetett szemnyitást.

A telmizartán *in vitro* kísérletekben nem mutatott mutagén vagy releváns clastogén aktivitást, és patkányban, valamint egerben nem volt kimutatható karcinogén hatása. A hidroklorotiaziddal végzett kísérletek ellentmondó eredményeket hoztak a genotoxikus, ill. rákkeltő hatás tekintetében, néhány kísérleti modellben. Mindazonáltal, a hidroklorotiazid terápiás alkalmazása során szerzett bőséges tapasztalat nem támasztja alá, hogy az alkalmazása fokozná a daganatképződés gyakoriságát. A telmizartán/hidroklorotiazid foetotoxikus potenciálját illetően lásd 4.6 pont.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hidroxipropil-cellulóz
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
mannitol
meglumin
povidon (K30)
vörös vas-oxid (E172)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-hidroxid (E524)
nátrium-sztearil-fumarát
szorbit (E420)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborécsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 3 év

Buborécsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 tableta, dobozban.

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 14 × 1 vagy 98 × 1 tableta, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tolucombi 40 mg/12.5 mg tableta

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 tablets

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. március 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/25 mg tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg telmizartán és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Egy tablettá 114 mg laktózt (monohidrát formájában) és 294,08 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tablettá.

Egyik oldalán fehér-sárgásfehér ellenoldali lapján márványozott sárga, kétrétegű, mindkét oldalán domború tablettá, mérete: 18 × 9 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hypertonia kezelése.

A Tolucombi állandó dózisösszetételű (80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmazó) kombinált készítmény felnőttek számára, melynek alkalmazása abban az esetben javallott, ha a Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmizartán/12,5 mg hidroklorotiazid) tablettával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása, vagy ha a felnőtt állapota korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Tolucombi tablettá alkalmazása azoknak a betegeknek javasolt, akiknek a vérnyomása telmizartánnal önmagában nem megfelelően beállított. Az állandó összetételű kombináció alkalmazása előtt ajánlott az összetevők adagját külön-külön, egyénre szabottan beállítani. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni a monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására.

- A napi egy Tolucombi 80 mg/25 mg tablettá akkor adható, ha a Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablettával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása, vagy ha a beteg állapota korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott.

A Tolucombi 40 mg/12,5 mg-os és 80 mg/12,5 mg-os dóziserősségben is rendelkezésre áll.

Károsodott veseműködés

Tanácsos időszakosan ellenőrizni a veseműködést (lásd 4.4 pont).

Károsodott májműködés

Enyhe-középsúlyos májkárosodás esetén a napi adag nem lehet több egy Tolucombi 40 mg/12,5 mg

tablettánál. Súlyos májkárosodásban nem javasolt a Tolucombi alkalmazása. A tiazid diuretikumokat károsodott májműködésű betegek esetében körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Idősek

Nem szükséges módosítani az adagolást.

Gyermekek és serdülők

A Tolucombi hatásosságát és biztonságosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Tolucombi tablettát naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, folyadékkal kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid-származék).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Cholestasis és az epeutak elzáródásos rendellenességei.
- Súlyos májműködési zavar.
- Súlyos veseműködési zavar (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).
- Refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia.

A Tolucombi egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonistá kezelést a terhesség alatt nem szabad megkezdeni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatását nem tekintik elengedhetetlennek, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely esetében a terhesség alatti alkalmazás biztonságossága igazolt. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni, és ha ez helyénvaló, alternatív kezelést kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Májkárosodás

A Tolucombi tablettát nem adható cholestasisban, epeúti elzáródásban, vagy súlyos májelégtelenségben (lásd 4.3 pont), ugyanis a telmizartán javarészt az epével ürül ki a szervezetből. Ezekben a betegeknél a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható.

Ezen kívül, károsodott májműködésű, vagy progrediáló májbetegségben szenvedő betegeken körültekintően kell alkalmazni, mert ezekben az állapotokban a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyának kisebb megingásai is májcomát idézhetnek elő. Májkárosodásban nincsenek klinikai tapasztalatok a Tolucombi alkalmazásával.

Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen működő vese artériájának szűkülete esetén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel végzett kezelés súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának veszélyével jár.

Veseműködés zavara és vesetranszplantáció

A Tolucombi-t súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegeknek (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont). Veseátültetéssel nemrégiben kezelt betegekben nincsenek tapasztalatok a Tolucombi alkalmazásával. Enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedők Tolucombi-kezelésével kevés a tapasztalat, ezért célszerű időszakosan ellenőrizni a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszintjét. Vesekárosodásban tiazid-diuretikumok adásakor azotaemia alakulhat ki.

Intravasculáris hypovolaemia

Tünetekkel járó hypotonia léphet fel – különösen a gyógyszer első adagja után – azokban a betegekben, akikben kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózisú diuretikum kezelés, étrendi sómegvonás, ill. hasmenés vagy hányás következtében. Ennek megfelelően, a Tolucombi adagolásának megkezdése előtt ezeket az állapotokat meg kell szüntetni.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádjá (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegekben, akik értónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis szűkületét), az erre a rendszerre ható gyógyszerekkel végzett kezelés akut hypotoniával, hyperazotaemiával, oliguriával, vagy ritkán akut veseelégtelenséggel társult (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronizmus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronizmusban rendszerint hatástalanok, ezért nem ajánlott a Tolucombi alkalmazása.

Aorta- és mitralis stenosis, hypertrophiás obstructív cardiomyopathia

Más értágítókhoz hasonlóan, fokozott óvatosság ajánlott aortaszűkület vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructív cardiomyopathia esetén.

Anyagcsere- és endokrin hatások

A tiazid-kezelés ronthatja a glükóz-toleranciát, míg a cukorbetegségnek hypoglykaemia alakulhat ki telmizartán, és inzulin-, vagy antidiabetikus kezelés mellett. Ezért ezeknél a betegeknek megfontolandó a vércukorszint ellenőrzése; az inzulin, vagy az antidiabetikumok adagjának módosítására lehet szükség, ha ez javallott. A lappangó diabetes a tiazid-kezelés ideje alatt manifesztálódhat.

Tiazid-diuretikumok alkalmazása során a szérum koleszterin- és trigliceridszintje emelkedik, mindazonáltal a Tolucombi tablettában található, 12,5 mg-os adagokkal kapcsolatosan alig vagy egyáltalán nem észleltek ilyen hatást.

A tiazid-kezelés során hyperurikaemia, ill. típusos köszvényes roham alakulhat ki.

Elektrolitegyensúly-zavar

Mint a diuretikummal kezelt betegeknek általában, megfelelő időközönként meg kell határozni a szérum-elektrolitok szintjét.

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid, felboríthatják a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyát (hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloraeiás alkalosis alakulhat ki). Ennek figyelmeztető jelei: szájszárazság, szomjúságérzés, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy -görcsök, izomgyengeség, alacsony vérnyomás, oliguria, tachycardia, gastrointestinalis zavarok, pl. hányinger, hányás (lásd 4.8 pont).

- Hypokalaemia

Noha a tiazid-diuretikumokkal végzett kezelés ideje alatt kialakulhat hypokalaemia, az egyidejűleg alkalmazott telmizartán csökkentheti a diuretikum okozta hypokalaemiát. Fokozott a hypokalaemia kockázata májcirrhosisban szenvedőknél, erős diuresis kialakulása esetén, elégtelen *per os* elektrolitbevitel esetén, továbbá egyidejű kortikoszteroid-, vagy adrenokortikotrop hormon (ACTH) kezelés esetén (lásd 4.5 pont).

- Hyperkalaemia

Ezzel ellentétben, a Tolucombi telmizartán komponense angiotenzin II (AT₁)-receptorokat gátló hatásának köszönhetően hyperkalaemia fordulhat elő. Jóllehet a Tolucombi alkalmazása során nem észleltek klinikai szempontból számottevő hyperkalaemiát, a hyperkalaemia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a károsodott veseműködés és/vagy a szívelégtelenség, valamint a diabetes mellitus. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket, ill. káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítményeket óvatosan kell adni Tolucombi-t szedő betegeknek (lásd 4.5 pont).

- Hyponatraemia és hypochloraemiás alkalosis

Nincs bizonyíték arra, hogy a Tolucombi csökkente vagy megelőzné a diuretikum-ozokta hyponatraemia kialakulását. A klorid-hiány rendszerint csekély, általában nem szükséges korrigálni.

- Hypercalcaemia

A tiazidok csökkenthetik a vizelettel történő kalcium-ürítést, ill. a szérum kalciumszint intermittáló és kismértékű emelkedését idézhetik elő, a kalcium-anyagsere ismert rendellenességeinek fennállása nélkül. A kifejezett hypercalcaemia lappangó hyperparathyreosis jele lehet. A mellékpajzsmirigy-funkciós vizsgálatok elvégzése előtt fel kell függeszteni a tiazidok adását.

- Hypomagnesaemia

A tiazidok fokozzák a vizelettel történő magnézium-ürítést, emiatt hypomagnesaemia alakulhat ki (lásd 4.5 pont).

Laktóz, szorbit és nátrium

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer 294,08 mg szorbitot tartalmaz tablettánként, ami megfelel 5 mg/ttkg/napnak 58,8 kg testtömeg esetén. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit tartalmú készítmények vagy a szorbit táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő, 58,8 kg vagy kisebb testtömegű betegeknek ez a gyógyszer nem alkalmazható.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Etnikai különbségek

Egyéb angiotenzin II-receptor antagonistákhoz képest a telmizartán láthatóan kevésbé csökkenti a vérnyomást fekete bőrű, mint nem fekete bőrű betegekben. Ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete bőrű hipertóniás populációban gyakoribb az alacsony reninszint.

Egyéb

Miként más antihipertenzív szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

Általános

Túlérzékenységi reakció hidroklorotiaziddal szemben nem feltétlenül csak olyan betegekben fordulhat elő, akiknek a körelőzményében allergia vagy asthma bronchiale szerepel, de nagyobb a valószínűsége

ilyen kórelőzmény esetén. Tiazid-diuretikumokkal kezelt betegeken systemás lupus erythematosus fellángolását vagy aktiválódását is észlelték.

Tiazid-diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid kapcsán fényérzékenységi reakciók eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Ha a kezelés alatt fényérzékenységi reakció jelentkezik, a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum ismételt adását szükségesnek ítélik, ajánlott a napnak vagy mesterséges UVA fénynek kitett bőrfelületek védelme.

Choroideális effusio, akut myopia és szekunder, zárt zugú glaucoma:

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami idioszinkráziás reakciót válthat ki, amely látótérkieséssel járó choroideális folyadékot, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát eredményezhet. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés és a szemfájdalom akut megjelenése, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a mielőbbi abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás változatlanul magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dózisével összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizték bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanácsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percekben vagy órákon belül alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a Tolucombi adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Lítium

A szérumból lítium koncentrációjának reverzibilis emelkedését, ill. toxicitásának fokozódását észlelték, ha lítiumot és angiotenzin-konvertáló enzim-gátlót együttesen adtak. Ritkán angiotenzin II-receptor antagonisták (pl. Tolucombi) adásakor is beszámoltak erről. Ezért lítium és Tolucombi együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Ha elengedhetetlennek bizonyul ennek a kombinációnak az alkalmazása, akkor ennek ideje alatt a szérumból lítiumszintjét gondosan monitorozni kell.

Káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. a káliumürítést fokozó egyéb diuretikumok, hashajtók, kortikoszteroidok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin-G-nátrium, szalicilsav és származékai).

Ilyen anyagok és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Az említett gyógyszerek potenciórozhatják a hidroklorotiazid szérumból káliumszintet csökkentő hatását (lásd 4.4 pont).

Káliumszintet emelő és hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumot tartalmazó sóhelyettesítő készítmények, ciklosporin és egyéb gyógyszerek, mint heparin-nátrium)

Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Más, a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján, a felsorolt gyógyszerek emelhetik a szérum káliumszintjét, ezért együttes adásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek, melyek hatását a szérum káliumszint zavara befolyásolja

Időközönként ellenőrizni kell a káliumszintet és az EKG-t, ha a Tolucombi-t szérum kálium szint eltérést okozó gyógyszerekkel (pl. digitálisz glikozidok, antiarrhythmikumok), valamint a következő, *torsades de pointes* kamrai tachycardiát okozó gyógyszerekkel (köztük egyes antiarrhythmias szerek) adják együtt, a hypokalaemia ugyanis *torsades de pointes* kialakulására hajlamosít:

- I a osztályú antiarrhythmias szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- III osztályú antiarrhythmias szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid)
- egyes antipszichotikumok (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulprid, tiaprid, primozid, haloperidol, droperidol)
- egyéb szerek (pl. bepridil, cizaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolasztin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin iv.)

Digitálisz glikozidok

A tiazid okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegíti a digitálisz okozta szívritmuszavarok kialakulását (lásd 4.4 pont).

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49%) és a mélyponti koncentrációjának (20%) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

Egyéb vérnyomáscsökkentők

A telmizartán fokozhatja az egyidejűleg adott egyéb antihipertenzívumok vérnyomáscsökkentő hatását.

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotoniát, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Antidiabetikumok (orális készítmények és inzulin)

Az antidiabetikum adagolásának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4 pont).

Metformin

Körültekintően kell alkalmazni a metformint, a hidroklorotiazid által esetlegesen előidézett, funkcionális veseelégtelenség következtében kialakult laktacidosis kockázata miatt.

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták

A hidroklorotiazid felszívódása csökken anioncserélő gyanták jelenlétében.

Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)

A NSAID-ok (pl. a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik a tiazid-diuretikumok vizelethajtó, natriureticus és vérnyomáscsökkentő hatását, és csökkenthetik az angiotenzin II-receptor antagonisták antihipertenzív hatását.

Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl. dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció

további hanyatlását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidrálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve az után, bizonyos időközönként.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24} - és C_{max} -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Presszoraminok (pl. noradrenalin)

A presszoraminok hatása csökkenhet.

Nem-depolarizáló izomrelaxánsok (pl. tubokurarin)

A hidroklorotiazid potenciózhatja a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását.

Köszvény elleni szerek (pl. probenecid, szulfipirazon és allopurinol)

A hidroklorotiazid hatására emelkedhet a szérumban a húgysavszintje, ezért az uricosuriás szerek adagolásának módosítása válhat szükségessé. Indokolt lehet a probenecid és a szulfipirazon adagjának emelése. Tiazid egyidejű adása esetén fokozódhat az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata.

Kalciumsók

A tiazid-diuretikumok a kalciumürítés csökkentése révén emelhetik a szérumban a kalciumszintjét. Ha kalciumpótló készítmények vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-terápia) alkalmazása szükséges, monitorozni kell a szérumban a kalciumszintjét és a mért értékeknek megfelelően módosítani az adagokat.

Béta-blokkolók és diazoxid

A tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid vércukorszint-emelő hatását.

Antikolinerg szerek (pl. atropin, biperidén)

A gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés ütemének csökkentése révén fokozhatják a tiazid diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin

A tiazidok növelhetik az amantadin mellékhatásainak kockázatát.

Citotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát)

A tiazidok a renális kiválasztás csökkentése révén fokozhatják a citotoxikus gyógyszerek myeloszuppresszívhatását.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő, köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofén, amifosztin. Ezenkívül, az orthostaticus hypotóniát súlyosbíthatják: alkohol, barbiturátok, nyugtatók, illetve az antidepresszánsok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A Tolucombi terhes nőknél történő alkalmazására nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó

epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetében is. Hacsak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely esetében a terhesség alatti alkalmazás biztonságossága igazolt. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni, és ha ez helyénvaló, alternatív kezelést kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták-kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A hidroklorotiazid terhesség alatt, különösen az első trimeszterben történő alkalmazásával kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok. Az állatkísérletekből származó adatok nem elegendőek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján, alkalmazása a második, illetve a harmadik trimeszterben károsíthatja a foeto-placentaris perfúziót, valamint olyan foetalis és neonatalis hatásokat okozhat, mint az icterus, elektrolit-egyensúlyzavar, és thrombocytopenia. A hidroklorotiazidot nem szabad alkalmazni terhességi oedema, terhességi hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mert ez a plazmavolumen-csökkenés és a placentaris-hypoperfusio kockázatával járna, anélkül, hogy a betegség lefolyására kedvezően hatna.

A hidroklorotiazid nem használható esszenciális hypertonia kezelésére várandós nőknél, azokat a ritka helyzeteket kivéve, amikor semmilyen más kezelés nem alkalmazható.

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a Tolucombi szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a Tolucombi alkalmazása nem javasolt, és más, a szoptatás során nagyobb bizonyossággal biztonságosnak talált kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. A tiazidok magas dózisban intenzív diurézist okoznak, ami gátolhatja az anyatej termelődését. A Tolucombi alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott. Ha a Tolucombi szoptatás alatti alkalmazása feltétlenül szükséges, a dózist a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a telmizartán és a hidroklorotiazid által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tolucombi befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Tolucombi szedésekor esetenként szédülés, vagy álmoság léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a szédülés volt. A súlyos angiooedema a ritkán ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$) előforduló mellékhatások között szerepel.

A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága és megoszlása a Tolucombi 80 mg/25 mg-ot szedők, és a Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablettával kezelték között hasonló volt. A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott gyógyszeradag nagyságától, vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A következő táblázat bemutatja az összes mellékhatást – szervrendszerek szerint csoportosítva, amelyeket klinikai vizsgálatokban észleltek, és a telmizartán + hidroklorotiazid kombinációjával kezelt betegekben a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő ($p \leq 0,05$). Olyan mellékhatások, amelyek a készítmény egyes összetevőinek külön-külön való adásakor felléptek, de a klinikai vizsgálatok során nem jelentkeztek, a Tolucombi alkalmazása során kialakulhatnak.

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Ritka: Bronchitis, pharyngitis, sinusitis

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Systemás lupus erythematosus fellángolása vagy aktiválódása¹

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hypokalaemia

Ritka: Hyperurikaemia, hyponatraemia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: Szorongás

Ritka: Depresszió

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Szédülés

Nem gyakori: Ájulás, paraesthesia

Ritka: Álmatlanság, alvászavar

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Ritka: Látászavarok, homályos látás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: Vertigo

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: Tachycardia, szívritmuszavarok

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: Hypotonia, orthostaticus hypotonia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Dyspnoe

Ritka: Respirációs distressz (beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát is)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hasmenés, szájszárazság, flatulencia

Ritka: Hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar, hányás, gastritis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Ritka: Kóros májfunkciós értékek/májbetegség²

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Ritka: Angiooedema (halálos kimenetellel is), erythema, pruritus, bőrküítés, hyperhidrosis, urticaria

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: Hátfájás, izomgörcs, izomfájdalom

Ritka: Ízületi fájdalom, izommerevség, végtagfájdalom

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: Erectilis dysfunctio

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: Mellkasi fájdalom

Ritka: Influenzaszerű tünetek, fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori: Emelkedett húgysavszint a vérben

Ritka: Emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett kreatinin-foszfokináz-aktivitás a vérben, emelkedett májenzim-aktivitás

1: A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján.

2: A további információkat lásd a „Néhány, kiválasztott mellékhatás leírása” alpontban.

További tudnivalók az egyes hatóanyagokról

A készítmény összetevőinek önálló alkalmazása során korábban megfigyelt mellékhatások Tolucombi tablettát szedő betegekben is előfordulhatnak, ha a klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

Telmizartán:

A mellékhatások gyakorisága hasonló volt a placebót kapó és a telmizartánnal kezelt betegekénél.

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a mellékhatások összesített gyakorisága általában hasonló volt a telmizartánnal kezelt betegekben (41,4%) és a placebo-kezelésben részesülőkben (43,9%). A következőkben felsorolt mellékhatások az ezidáig elvégzett klinikai vizsgálatok telmizartánnal kezelt hipertóniás résztvevőinél vagy 50 éves, illetve annál idősebb, a cardiovascularis szövődmények magas kockázatának kitett résztvevőinél jelentkeztek.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nem gyakori: Felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzés, beleértve a cystitist is

Ritka: Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket³ is beleértve

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Anaemia

Ritka: Eosinophilia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hyperkalaemia

Ritka: Hypoglykaemia (cukorbetegéknél)

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: Bradycardia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Aluszékonyság

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Köhögés

Nagyon ritka: Interstitialis tüdőbetegség³

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Gyomorpanaszok

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Ritka: Ekzema, gyógyszer okozta kiütés, toxikus bőrkiütés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Ritka: Arthrosis, infájdalom

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori: Vesekárosodás, beleértve a heveny veseelégtelenséget is

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: Asthenia

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Ritka: Csökkent hemoglobinszint

3: A további információkat lásd a „*Néhány, kiválasztott mellékhatás leírása*” alponban.

Hidroklorotiazid:

A hidroklorotiazid hypovolaemiát okozhat, ill. súlyosbíthatja azt, aminek következtében felborulhat az elektrolit-háztartás egyensúlya (lásd 4.4 pont).

Hidroklorotiazid-monoterápia során a következő ismeretlen gyakoriságú mellékhatásokat észlelték:

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nem ismert: Sialoadenitis

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Nem ismert: Nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Thrombocytopenia (néha purpurával)

Nem ismert: Aplasticus és haemolyticus anaemia, csontvelő-depresszió, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Túlérzékenység, anaphylaxiás reakciók

Endokrin betegségek és tünetek

Nem ismert: Nem megfelelően beállított diabetes mellitus

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: Hypomagnesaemia

Ritka: Hypercalcaemia

Nagyon ritka: Hypochloraemiás alkalosis
Nem ismert: Étvágytalanság, étvágycsökkenés, elektrolit-zavarok, hypercholesterinaemia, hyperglykaemia, hypovolaemia

Pszichiátriai kórképek

Nem ismert: Nyugtalanság

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Fejfájás
Nem ismert: Szédülékenység

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem ismert: Xanthopsia, choroidealis effusio, akut myopia, akut zárt zugú glaucoma

Érbetegségek és tünetek

Nem ismert: Necrotizáló vasculitis

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon ritka: Akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont)

Emésztőszervi betegségek és tünetek

Gyakori: Nausea
Nem ismert: Hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorpanaszok

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem ismert: Sárgaság (hepatocelluláris vagy cholestaticus icterus)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: Lupus-szerű tünetegyüttes, fényérzékenységi reakciók, cutan vasculitis, toxicus epidermalis necrolysis, erythema multiforme

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem ismert: Gyengeség

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: Interstitialis nephritis, vesekárosodás, glycosuria

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem ismert: Láz

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem ismert: Emelkedett trigliceridszint

A kiválasztott mellékhatások leírása:

Kóros májfunkciós értékek/májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Sepsis

A PRoFESS-vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben interstitialis

tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A telmizartán túladagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Nem ismert, hogy a hemodialízis milyen mértékben képes a hidroklorotiazidot eltávolítani.

Tünetek

A telmizartán túladagolása után leginkább hypotonia és tachycardia kialakulása várható, azonban bradycardiáról, szédülésről, hányásról, emelkedett szérum kreatininszintről és akut veseelégtelenségről is beszámoltak. A hidroklorotiazid-túladagolás erőteljes diuresis kiváltásával elektrolit-hiányt (hypokalaemiát, hypochloroemiát) és hypovolaemiát idéz elő. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg adott digitálisz glikozidok, ill. bizonyos antiarrhythmiaszerek okozta szívritmuszavarokat.

Kezelés

A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés a bevétel óta eltelt idő hosszától és a tünetek súlyosságától függ. Javasolt a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásának bizonyulhat túladagolás kezelésekor az aktív szén is. A szérum elektrolitok és a kreatinin szintjét sűrűn kell ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors, intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotenzin rendszerre ható szerek, angiotenzin II antagonisták és diuretikumok, ATC kód: C09DA07

A Tolucombi az angiotenzin II-receptor antagonistá telmizartán és a tiazid-diuretikum hidroklorotiazid kombinációja. Ezen összetevők kombinációjának additív vérnyomáscsökkentő hatása van, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint a komponensek önmagukban. A Tolucombi naponta egyszer adva a teljes terápiás dózistartományban hatékonyan és kíméletesen csökkenti a vérnyomást.

Hatásmechanizmus

A telmizartán szájon át adható, hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT₁)-receptor antagonistá. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT₁-receptor altípusáról. Nem fejt ki semmilyen részleges agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂- vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, amelynek aszintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e hyperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma reninaktivitását, és nem blokkolja az ionsatornákat. Nem gátolja a bradikinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradikinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza.

Egészséges önkéntesekben 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is mérhető.

A hidroklorotiazid tiazid-típusú diuretikum. A tiazid- típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok az elektrolit-reabszorpció renalis tubularis mechanizmusára hatnak, közvetlenül és hozzávetőleg azonos mértékben fokozva a nátrium- és a kloridürítést. A hidroklorotiazid vizelethajtó hatása révén csökkenti a plazmatérfogatot és fokozza a plazma reninaktivitást, valamint az aldosteron-kiválasztást. Ennek következtében nő a vizelettel ürülő kálium és bikarbonát mennyisége, és csökken a szérum káliumszint. A telmizartán egyidejű alkalmazása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer gátlása révén – ellensúlyozhatja ezeknek a vizelethajtóknak a káliumürítést fokozó hatását. A hidroklorotiazid mellett a diuresis 2 órán belül jelentkezik, kb. 4 óra múlva következik be, és kb. 6-12 órán keresztül megmarad.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Esszenciális hypertonia kezelése

A telmizartán első adagjának hatása fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 hetes kezelés után tetőzik, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad. Az ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján, a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítették a maximális hatás időpontjában, ill. közvetlenül a következő dózis adása előtt végzett mérések, amelyek során a maradék-csúcskoncentrációk aránya egyenletesen 80% felett maradt 40 mg-os, ill. 80 mg-os telmizartán dózisok alkalmazása után, a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Hypertoniás betegekben a telmizartán a systolés és a diastolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületsoportokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

Egy, a 80 mg/12,5 mg kombinációra nem reagáló betegek bevonásával végzett, kettős-vak, kontrollos (n=687 betegszám mellett a hatásosságot értékelő) klinikai vizsgálat során, a 80 mg/25 mg-os kombinációval végzett kezelés során a folytatólagos, 80 mg/12,5 mg-os kombinációs kezeléshez képest további, 2,7 Hgmm szisztolés/1,6 Hgmm diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg (a különbség az alapértékhez képest mutatkozó, helyesbített, átlagos változásokban jelentkezett). Egy, a 80 mg/25 mg-os kombinációval végzett követéses vizsgálatban további vérnyomáscsökkenést észleltek (összesítve 11,5 Hgmm szisztolés/9,9 Hgmm diasztolés vérnyomás csökkenéssel).

Két hasonló, egyaránt 8 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat eredményeit 160 mg valzartán/25 mg hidroklorotiazid kombinációval összehasonlítva (n=2121 beteget a hatásosság szempontjából vizsgálva), az összesített elemzés szerint, a 80 mg telmizartán/25 mg hidroklorotiazid kombináció vérnyomáscsökkentő hatása szignifikánsan, 2,2 Hgmm/1,2 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) – nagyobb volt (a különbség az alapértékhez képest mutatkozó, helyesbített, átlagos változásokban jelentkezett).

A telmizartán alkalmazásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel rebound vérnyomás-emelkedés. A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegekben, mint azokban, akiknek ACE-inhibitor adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két antihipertenzív kezelést hasonlították össze.

Cardiovascularis prevenció

Az ONTARGET (ONgoing Telmizartán Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vizsgálatban a telmizartán, a ramipril valamint a telmizartán és ramipril kombinációjának 25 620, olyan 55 évnél idősebb beteg cardiovascularis kimenetélére kifejtett hatását hasonlították össze, akiknek az anamnézisében koszorúér-betegség, stroke, TIA, perifériás érbetegség vagy

szervkárosodással (pl. retinopathiával, balkamra hipertrófiával, makro- vagy mikroalbuminuriával) járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt, ami a cardiovascularis események szempontjából rizikópopuláció.

A betegek véletlen besorolás alapján kerültek a következő három csoport valamelyikébe: telmizartán 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), vagy 80 mg telmizartán és 10 mg ramipril kombinációja (n = 8502), és a betegeket átlagosan 4,5 évig követték.

A telmizartán a ramiprilhez hasonló hatást mutatott a cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke és pangásos szívelégtelenség miatti kórházi kezelés elsődleges összetett végpontjának csökkentésében. Az elsődleges végpont incidenciája hasonló volt a telmizartán (16,7%) és a ramipril (16,5%) csoportokban. A relatív házárd a telmizartán esetén a ramiprilhez képest 1,01 volt (97,5% CI 0,93-1,10, p (non-inferioritás) = 0,0019 1,13-as határnál). Az össz mortalitás a telmizartánnal kezelt betegeknél 11,6%, a ramiprillal kezeltéknél 11,8% volt.

A telmizartán a ramiprilhez hasonlóan hatékony volt a következő, előre meghatározott másodlagos végpontok esetében: cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08, p (non-inferiority) = 0,0004)], ezek voltak a ramipril hatását a placeboval szemben vizsgáló HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) referencia vizsgálat elsődleges végpontjai.

A TRANSCEND vizsgálatban ACE-inhibitorral szemben intoleráns, egyébként az ONTARGET vizsgálat beválasztási kritériumainak megfelelő betegeket randomizáltak, akik a standard kezelésen felül 80 mg telmizartánt (n = 2954) vagy placebót (n = 2972) kaptak. A követés átlagos időtartama 4 év és 8 hónap volt. Nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke vagy kórházi kezelést igénylő pangásos szívelégtelenség) incidenciájában (15,7% a telmizartán, és 17,0% a placebo csoportban, relatív házárd 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p=0,22)). A telmizartán a placebohoz képest előnyösebbnek bizonyult a cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke előre meghatározott másodlagos összetett végpontja szempontjából [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. A cardiovascularis mortalitásra kifejtett előnyös hatásra vonatkozó bizonyítékot nem találtak (relatív házárd 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

A köhögés és az angiooedema ritkábban jelentkezett a telmizartánnal kezelt, mint a ramiprillel kezelt betegek esetében, míg hypotonia a telmizartán esetében jelentkezett gyakrabban.

A telmizartán és a ramipril kombinációja nem volt előnyösebb az önmagában alkalmazott ramiprilnél vagy telmizartánnál. A cardiovascularis mortalitás és az össz mortalitás számszerűleg gyakoribb volt a kombináció esetén. Ezen kívül lényegesen nagyobb gyakorisággal fordult elő hyperkalaemia, veseelégtelenség, hypotonia és syncope a kombinációs ágon. Ezért a telmizartán és ramipril kombinációja nem javasolt ebben a populációban.

A PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegeknél a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95%-os megbízhatósági intervallum, 1,00 – 2,06)]. A fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebót szedőkhöz képest (0,16%) a telmizartánt szedő betegeknél növekedett (0,33%) [RR 2,07 (95%-os megbízhatósági intervallum, 1,14 – 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

Két nagy, randomizált, kontrollós vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II-receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő

betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy cardiovascularis kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hyperkalaemia, akut veseelégtelenség és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve cardiovascularis betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A cardiovascularis eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban.

Epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatai alapján a hosszú távú hidroklorotiazid-kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

Az állandó dózisösszetételű kombinációban alkalmazott telmizartán/hidroklorotiazid-kezelés mortalitásra és szív-érrendszeri morbiditásra kifejtett hatásai egyelőre nem ismertek.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0-4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7-10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Úgy tűnik, hogy egészséges önkéntesekben a hidroklorotiazid és a telmizartán együttdadása egyik összetevő farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Telmizartán: szájon át alkalmazva, a telmizartán plazmaszintje 0,5-1,5 órával a bevétel után éri el a csúcserőértéket. Abszolút biohasznosulása 40 mg-os dózis adása után 42%, 160 mg adása után 58%. A táplálék kismértékben csökkenti a telmizartán biohasznosulását, 40 mg-os tabletta adása után kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis után kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC). A gyógyszer bevétele után 3 órával már nincs különbség az éhgyomorral, ill. az étkezés közben alkalmazott telmizartán plazmakoncentrációja között. Az AUC kismértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatását. Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

Hidroklorotiazid: a Tolucombi-t *per os* alkalmazva kb. 1-3 óra múlva mérhető a hidroklorotiazid csúscsökkentő koncentrációja. A kumulatív renális kiválasztás alapján, a hidroklorotiazid biohasznosulása kb. 60%-os.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (> 99,5%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az

alfa-1-savanyú glikoproteinhez. Az állandó plazmaszint kialakulása után mérhető látszólagos eloszlási térfogat hozzávetőleg 500 liter, ami további szöveti kötődést jelez.

A hidroklorotiazid 68%-a kötődik plazmafehérjékhez; a látszólagos eloszlási térfogat 0,83-1,14 l/kg.

Biotranszformáció

A telmizartán glükuronid-konjugációval metabolizálódik, egy farmakológiailag inaktív acilglükuroniddá. Emberben az anyavegyület glükuronidja a telmizartán egyetlen azonosított metabolitja. ¹⁴C-izotóppal jelzett telmizartán egyszeri adagjának adása utána a plazmában mért radioaktivitás kb. 11%-a származik a glükuronidtól. A telmizartán metabolizmusában nem vesznek részt a citokróm P450 izoenzimek. A hidroklorotiazid emberben nem metabolizálódik.

Elimináció

Telmizartán: az intravénásan, vagy szájon át adott, ¹⁴C-izotóppal jelzett telmizartán dózis túlnyomó része (>97%) az epébe választódott ki és a széklettel ürült. A vizeletben csupán nyomokban volt kimutatható. A *per os* alkalmazott telmizartán teljes plazma-clearance-e > 1500 ml/perc. A terminális eliminációs felezési idő > 20 óra volt.

A hidroklorotiazid szinte teljes mennyisége változatlan formában ürül a vizelettel. A *per os* adag kb. 60%-a 48 órán belül kiürül a szervezetből. A renalis clearance kb. 250-300 ml/perc. A hidroklorotiazid terminális eliminációs felezési ideje 10-15 óra.

Linearitás/nem-linearitás

Telmizartán: A *per os* alkalmazott telmizartán farmakokinetikája a 20-160 mg-os dózistartományban nem lineáris, a dózis növelésével az arányosnál nagyobb mértékben emelkedik a plazmakoncentráció (a C_{max} és az AUC).

A hidroklorotiazid farmakokinetikája lineáris.

Idősek

65 évesnél fiatalabb, ill. idősebb betegekben a telmizartán farmakokinetikája nem különbözik.

Nem

A telmizartán plazmaszintje nőkben 2-3-szor magasabb, mint férfiakban. Ennek ellenére, a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy nőkben kifejezettebb lenne a vérnyomáscsökkentő hatás, ill. gyakrabban jelentkezne orthostaticus hypotonia. Az adagolás módosítására nincs szükség. A hidroklorotiazid plazmakoncentrációja nőkben inkább magasabb volt, mint férfiakban; ennek azonban klinikai szempontból nem tulajdonítanak jelentőséget.

Vesekárosodás

A telmizartán eliminációjában nincs szerepe a renalis kiválasztásnak. Az enyhe-középsúlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, átlagosan 50 ml/perc) szenvedőkben szerzett csekély tapasztalatok alapján beszűkült veseműködésű betegek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolását. A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el a vérkeringésből. A veseműködés romlása esetén csökken a hidroklorotiazid eliminációjának sebessége. Egy klinikai vizsgálatban átlagosan 90 ml/perc kreatinin-clearance esetén a betegekben a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje megnőtt. Funkcionálisan anephriás betegekben kb. 34 óra az eliminációs felezési idő.

Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májműködés beszűkülése esetén közel 100%-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása. Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A korábbi, preklinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok során, amikor telmizartánt és hidroklorotiazidot együtt adtak normotenzív patkányoknak és kutyáknak, a klinikai terápiás tartománynak megfelelő dózisokban, nem észleltek új hatásokat azokon kívül, melyek a kombináció tagjainak monoterápiás alkalmazása kapcsán már ismertek voltak. A toxikológiai leletek a klinikai terápiás alkalmazás

szempontjából valószínűleg lényegtelenek.

A toxikus jelenségek, amelyek az angiotenzin-konvertáló enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból is ismertek, a következők voltak: a vörösvértest jellemzők (vörösvértestszám, haemoglobin szint és haematocrit érték) csökkenése, a vese haemodinamikai paramétereinek változása (a karbamidnitrogén- és a kreatinin szint emelkedése), a plazma reninaktivitás fokozódása, a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiája/hyperplasiája, továbbá gyomornyálkahártya-károsodás. A gyomor-elváltozások nátrium-klorid oldat *per os* adásával és az állatok csoportos elhelyezésével megelőzhetők, vagy legalábbis mérsékelhetők voltak. Kuttyában a vesetubulusok kítágulását és atrophiáját figyelték meg. Feltételezik, hogy ezek a változások a telmizartán farmakológiai aktivitására vezethetők vissza.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított. Mindazonáltal, a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett hatást, pl. alacsonyabb testsúlyt és késleltetett szemnyitást.

A telmizartán *in vitro* kísérletekben nem mutatott mutagén vagy releváns elasztogén aktivitást, és patkányban, valamint egérben nem volt kimutatható karcinogén hatása. A hidroklorotiaziddal végzett kísérletek ellentmondó eredményeket hoztak a genotoxikus, ill. rákkeltő hatás tekintetében, néhány kísérleti modellben. Mindazonáltal, a hidroklorotiazid terápiás alkalmazása során szerzett bőséges tapasztalat nem támasztja alá, hogy az alkalmazása fokozná a daganatképződés gyakoriságát.

A telmizartán/hidroklorotiazid foetotoxikus potenciálját illetően lásd 4.6 pont.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hidroxipropil-cellulóz
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
mannitol
meglumin
povidon (K30)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-hidroxid (E524)
nátrium-sztearil-fumarát
szorbít (E420)
sárga vasoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 3 év

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csoomagolás típusa és kiszerelése

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 tableta, dobozban.

Buboréksomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 14 × 1 vagy 98 × 1 tableta, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. március 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

Frissített kockázatkezelési tervet a CHMP által megállapított határidőre kell benyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia)

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

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia)

14 × 1 tabletta
98 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tableta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Csak a 7 tablettát tartalmazó buborékcsoomagoláson:

H.

K.

Sze.

Csüt.

P.

Szo

Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia)

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

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia)

14 × 1 tabletta
98 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tableta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Csak a 7 tablettát tartalmazó buborékcsoomagoláson:

H.

K.

Sze.

Csüt.

P.

Szo.

Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/25 mg tableta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartán és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia)

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

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia)

14 × 1 tableta
98 × 1 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/25 mg tableta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Csak a 7 tablettát tartalmazó buborékcsoomagoláson:

H.

K.

Sze.

Csüt.

P.

Szo.

Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta
Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta
Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolucombi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tolucombi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tolucombi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tolucombi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolucombi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tolucombi két hatóanyag, a telmizartán és a hidroklorotiazid kombinációja egy tablettában. Mindkét hatóanyag segít a magas vérnyomás csökkentésében.

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor antagonistáknak nevezett gyógyszer csoportba tartozik. Az angiotenzin II az Ön szervezetében termelődő olyan anyag, mely a vérerek összehúzódását idézi elő, és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán gátolja az angiotenzin II hatását, így az erek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.
- A hidroklorotiazid a tiazid típusú vízhajtók csoportjába tartozik, amelyek növelik a termelődő vizelet mennyiségét, és ez a vérnyomás csökkenéséhez vezet.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, károsíthatja az ereket számos szervben, ami némely esetben szívrohamot, szív- vagy veseelégtelenséget, szélütést vagy vakságot idézhet elő. A magas vérnyomás általában nem okoz panaszokat a károsodások jelentkezése előtt. Ezért fontos a rendszeres vérnyomás-ellenőrzés, hogy meggyőződjünk arról, hogy a normál tartományban van.

A Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) a magas vérnyomás (esszenciális hipertónia) kezelésére szolgál azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomását az önmagában adott telmizartán nem normalizálta.

A Tolucombi (80 mg/25 mg) a magas vérnyomás (esszenciális hipertónia) kezelésére használatos olyan felnőtteknél, akik vérnyomása Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmizartán/12,5 mg hidroklorotiazid) tablettával nem állítható be megfelelően, vagy akik vérnyomása stabilizálódott korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett.

2. Tudnivalók a Tolucombi szedése előtt

Ne szedje a Tolucombi-t

- ha allergiás a telmizartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a hidroklorotiazidra vagy bármilyen szulfonamid-származékot tartalmazó gyógyszerre.
- ha 3 hónaposnál idősebb terhes (korai terhességben is jobb elkerülni a Tolucombi alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).
- ha súlyos májbetegsége, például epeangása vagy epeúti elzáródása van (vagyis ha akadályozott az epe ürülése a májból és az epehólyagból), vagy egyéb súlyos májbetegsége van.
- ha súlyos vesebetegségben szenved.
- ha kezelőorvosa megállapította, hogy vérében alacsony a káliumszint vagy magas a kalciumszint, amely kezelésre nem javul.
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése, és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez a Tolucombi szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tolucombi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő betegségek bármelyikében szenved, vagy szenvedett korábban:

- Alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) esetén előfordulhat; vízhajtó-kezelés következtében kialakult sóhiány; alacsony sótartalmú diéta; hasmenés; hányás vagy művesekezelés.
- Vesebetegség vagy veseátültetés.
- Vese artéria szűkület (egyik vagy mindkét vesében).
- Májbetegség.
- Szívbetegség.
- Cukorbetegség.
- Köszvény.
- Emelkedett aldosteronszint (különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával együtt járó víz- és sóvisszatartás a szervezetben).
- Szisztémás lupusz eritematózus (úgynevezett „lupusz” vagy „SLE”), olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet.
- A hidroklorotiazid hatóanyag szokatlan reakciót okozhat, ami látásromlást és szemfájdalmat eredményez. Ezek a tünetek a szem érhártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális folyadék) vagy a szembenyomás emelkedésére utalhatnak és a Tolucombi bevitelét követően órákon vagy heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül maradandó látásvesztéshez vezethet.
- Ha volt már bőrrákja, vagy ha a kezelés során váratlan bőrelváltozást tapasztal. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól Tolucombi szedése alatt.
- Ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha a Tolucombi bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

A Tolucombi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következőket szedi:

- digoxin.
- a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyike:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. A Tolucombi alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban szedik (lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).

A hidroklorotiazid-kezelés elektrolitegyensúly-zavart okozhat a szervezetben. Ennek a folyadék- vagy elektrolitegyensúly-zavarnak jellemző tünetei a szájszárazság, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy -görcs, hányinger, hányás, izomfáradás és kórosan szapora szívverés (100/perc feletti pulzus). Ha ezek bármelyikét észleli, forduljon orvoshoz.

Arról is feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha azt tapasztalja, hogy a bőre fokozottan érzékeny a napfényre, ami a napégés szokásosnál jóval gyorsabban megjelenő tüneteiként jelentkezik (pl. vörösség, viszketés, duzzanat, és hólyagképződés).

Műtét vagy érzéstelenítés esetén tájékoztassa a kezelőorvost, hogy Ön Tolucombi-t szed.

A Tolucombi vérnyomáscsökkentő hatása fekete bőrű betegnél gyengébb lehet.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje a Tolucombi-t” pontban szereplő információkat.

Gyermekek és serdülők

A Tolucombi alkalmazása 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Tolucombi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak meg kell változtatnia ezeknek a gyógyszereknek az adagját, vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy valamelyik gyógyszer szedését abba kell hagynia. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a Tolucombi tablettával egyidejűleg szedik:

- Lítium tartalmú gyógyszerek, amelyeket a depresszió bizonyos típusainak a kezelésére használnak.
- Alacsony vérkáliumszintet (hipokalémia) okozó gyógyszerek, például egyéb vízajtók, hashajtók (pl. ricinusolaj), kortikoszteroidok (pl. prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (gombaellenes gyógyszer), karbenoxolon (szájüregi fekélyek kezelésére használják), penicillin-G-nátrium (antibiotikum) illetve szalicilsav és annak származékai.
- A vér káliumszintjét emelő gyógyszerek, például a kálium megtakarító vízajtók, káliumpótló szerek, káliumot tartalmazó sópótlók, ACE-gátlók, ciklosporin (immunszuppresszáns gyógyszer) és más gyógyszerek, pl. heparin-nátrium (véralvadásgátló).
- Gyógyszerek, melyek hatását a szérum káliumszint változása befolyásolja, mint például a szívgyógyszerek (pl. digoxin) vagy szívritmust szabályozó gyógyszerek (pl. kinidin, dizopiramid, amiodaron, szotalol), mentális betegségek kezelésére használt gyógyszerek (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin), egyéb gyógyszerek, mint például bizonyos antibiotikumok (pl. sparfloxacin, pentamidin), vagy egyes allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. terfenadin).
- A cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (inzulin vagy szájon át szedhető készítmények, mint például metformin)
- Kolesztiramin és kolesztipol gyanták, a vérsírszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek
- Vérnyomásemelő gyógyszerek, például noradrenalin
- Izomlazító gyógyszerek, mint például tubokurarin
- Kalciumpótló készítmények és/vagy D-vitamin.
- Antikolinerg gyógyszerek (számos betegség, mint például a gyomor- és bélgörcsök, a húgyhólyag görcse, asztma, utazási betegség, izomgörcsök, Parkinson kór kezelésére, illetve az, érzéstelenítés elősegítésére használt gyógyszerek), mint például az atropin, biperiden
- Amantadin (a Parkinson kór kezelésére és bizonyos vírusok okozta megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer)
- Egyéb vérnyomáscsökkentők, kortikoszteroidok, fájdalomcsillapítók (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek [NSAID]), daganat-, köszvény- vagy ízületi gyulladás-ellenes

szerek.

- Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje a Tolucombi-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).
- Digoxin.

A Tolucombi fokozhatja az egyéb magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek vagy vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek (pl. baklofén, amifosztin) vérnyomáscsökkentő hatását. Továbbá az alacsony vérnyomást súlyosbíthatják az alkohol, barbiturátok, narkotikumok vagy antidepresszánsok. Ezt felálláskor jelentkező szédülés formájában észlelheti. Meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy szükséges-e módosítani egyéb gyógyszerei dózisát a Tolucombi szedése alatt.

A Tolucombi hatása csökkenhet, ha NSAID-okkal (nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel, pl. acetilszalicilsavval vagy ibuprofénnel) együtt szedi.

A Tolucombi egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A Tolucombi táplálékkal vagy anélkül is bevehető.

Alkohol egyidejű fogyasztása kerülendő, amíg nem egyeztet kezelőorvosával. Az alkohol fogyasztása mellett nagyobb mértékben csökkenhet a vérnyomása, és/vagy megnövekedhet a szédülés és az ájulásérzés veszélye.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa normál körülmények között azt fogja javasolni Önnek, hogy hagyja abba a Tolucombi szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Tolucombi helyett más gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Tolucombi alkalmazása nem ajánlott a terhesség ideje alatt, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy nemsokára megkezdí a szoptatást. A Tolucombi nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és kezelőorvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tolucombi szedése alatt egyeseknél előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Ha szédül, vagy fáradtnak érzi magát, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket.

A Tolucombi laktózt, szorbitot és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

A Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta 147,04 mg szorbitot tartalmaz tablettánként, ami megfelel 5 mg/ttkg/nap-nak 29,4 kg testtömeg esetén..

A Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta és Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta 294,08 mg szorbitot tartalmaz tablettánként, ami megfelel 5 mg/ttkg/nap-nak 58,8 kg testtömeg esetén.

Az 58,8 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek figyelembe kell venni, hogy a szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktóztoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevenné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmaznák ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”:

3. Hogyan kell szedni a Tolucombi-t?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Tolucombi ajánlott adagja egy tablettá naponta. Próbálja meg a tablettát minden nap ugyanabban az időben bevenni. A Tolucombi tablettát étkezés közben, ill. az étkezések közötti időben egyaránt beveheti. A tablettát egy kevés vízzel vagy alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni. Fontos, hogy minden nap bevegye a tablettát, amíg kezelőorvosa nem ad más utasítást.

Nem megfelelő májműködés esetén a szokásos adag nem haladhatja meg a napi egyszeri 40 mg/12,5 mg-ot.

Ha az előírtnál több Tolucombi-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, alacsony vérnyomást vagy gyors szívverést tapasztalhat. Jelentettek még lassú szívverést, szédülést, hányást, csökkent veseműködést, a veseelégtelenséget is beleértve. A hidroklorotiazid összetevő miatt jelentős vérnyomáscsökkenés és alacsony káliumszint is előfordulhat, ami hányingert, álmoosságot és izomgörcsöket és/vagy gyógyszerekkel (pl. digitálisszal vagy egyes, szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott szerekkel) összefüggésbe hozható szabálytalan szívverést okozhat. Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Tolucombi-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne aggódjon. Vegye be, amint eszébe jut és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. A soron következő előírt adagolási időpontban **ne vegyen be** kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis* egy (gyakran „vérmérgezés”-ként említett) súlyos fertőzés, ami a szervezet egészére kiterjedő, gyulladáshoz vezető reakcióval jár; a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma), a bőr felső rétegének felhólyagosodásával vagy hámlásával járó betegség (toxikus epidermális nekrolízis). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek) vagy gyakoriságuk ismeretlen (pl. toxikus epidermális nekrolízis), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük kezelőorvosukkal. Kezelés nélkül ezek a mellékhatások halálos kimenetelűek is lehetnek. A szepszis előfordulási gyakoriságának növekedését az önmagában adott telmizartán-kezelés esetében figyelték meg, de nem zárható ki a Tolucombi szedése esetén sem.

A Tolucombi lehetséges mellékhatásai:

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Szédülés.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Csökkent káliumszint a vérben, szorongás, ájulás (szinkópe), szűró érzés, zsibbadás (parestézia), forgó jellegű szédülés (vertigó), szapora szívverés (tahikardia), szívritmuszavarok, alacsony vérnyomás, hirtelen vérnyomásesés felálláskor, nehézlégzés (diszpnóe), hasmenés, szájszárazság, haspuffadás, hátfájás, izomgörcs vagy -fájdalom, hímvessző-merevedési zavar (képtelenség az erekció elérésére vagy fenntartására), mellkasi fájdalom, emelkedett húgysavszint a vérben.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Hörgőgyulladás (bronhitisz), szisztémás lupusz eritematózusos fellángolása vagy aktiválódása (ez olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszere támadja meg a szervezetet, ízületi fájdalmat, bőrkiütéseket és lázat okozva), torokfájás, arcüreg-gyulladás, nyomott kedély (depresszió), elalvási nehézség (inszomnia), látásromlás, légzési nehézség, hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar (diszpepszia), hányinger (hányás), gyomornyálkahártya-gyulladás (gasztritisz), kóros májműködés (japán betegeknél ez a mellékhatás gyakrabban jelentkezik), bőrvörösség (eritéma), allergiás reakciók – pl. viszketés vagy kiütés, fokozott verejtékezés, csalánkiütés (urtikária), ízületi fájdalom (artralgia) és végtagfájdalmak, izomgörcsök, influenza-szerű betegség, fájdalom, alacsony nátriumszint, emelkedett kreatinin szint, magas májenzim- vagy kreatinin-foszfokináz (CPK)-aktivitás a vérben.

A készítmény egyes összetevőinek önálló alkalmazása során megfigyelt mellékhatások a Tolucombi tablettát szedő betegeknél is előfordulhatnak, még akkor is, ha az ezzel a készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok résztvevőin nem is észlelték azokat.

Telmizartán

A telmizartánt önmagában szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Felső légúti fertőzések (pl. torokfájás, arcüreg-gyulladás, közösleges megfázás), húgyúti fertőzés, a vörösvértetszám csökkenése (anémia), magas káliumszint, lassú szívverés (bradikardia), vesekárosodás (ideértve a heveny veseelégtelenséget is), gyengeség, köhögés.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), bizonyos fehérvérsejtek számának növekedése (eozinofília), súlyos allergiás reakciók (pl. túlérzékenység, anafilaxiás reakció, gyógyszer okozta kiütés), alacsony vércukorszint (cukorbetegeknél), „gyomorrontás”, ekcéma (bőrbetegség), ízületi kopás (artrózis), ingyulladás, csökkent hemoglobinszint (az egyik vörösvérsejt) szint, aluszékonyság.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
A tüdő szöveteinek egyre súlyosbodó hegesedése (intersticiális tüdőbetegség)**.

* A jelenség véletlen vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye is lehetett.

** A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben a tüdő szöveteinek hegesedését jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot önmagában szedő betegeknél a következő, további mellékhatásokat jelentették:

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Émelygés (hányinger), alacsony magnéziumszint a vérben.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
A vérlemezkeszám csökkenése, amely fokozza a vérzés vagy a véraláfutás (a bőrön vagy egyéb szöveteken vérzés hatására kialakuló apró, bíborvörös elváltozások) kockázatát, magas káliumszint a vérben, fejfájás.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A vér alacsony kloridtartalma miatt megemelkedett pH (felborult sav-bázis egyensúly), akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség és zavartság).

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság nem állapítható meg a rendelkezésre álló adatokból):

A nyálmirigyek gyulladása, bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), a vörsejtek számának csökkenése (vagy akár hiánya), a fehérvérsejteket és a vörösvértesteket is beleértve, súlyos allergiás reakciók (pl. túlérzékenység, anafilaxiás reakció), csökkent étvágy vagy étvágytalanság, nyugtalanság, szédülékenység, homályos vagy sárgalátás, látásromlás és szemfájdalom (a szem érhártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális folyadék) vagy a hirtelen kialakuló rövidlátás vagy a heveny zárt csarnokzúgú zöldhályog lehetséges tünetei), érgyulladás (nekrotizáló vaszkulitisz), hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorrontás, a bőr vagy a szem besárgulása (sárgaság), lupusz-szerű szindróma (a lupusz eritematózus nevű betegséget utánzó állapot, amelynek során a saját immunrendszere támadja meg a szervezetet), bőr rendellenességek – pl. gyulladt bőrerek, fokozott napfény-érzékenység, kiütések, bőrpír, az ajkak, a szem vagy a száj felhólyagosodása, bőrhámlás, láz (ezek az eritéma multiforme nevű betegség lehetséges jelei), gyengeség, vesegyulladás vagy károsodott veseműködés, cukor a vizeletben (glikozúria), láz, az elektrolit egyensúly zavara, magas koleszterinszint a vérben, csökkent vértérfogat, a vér/vizelet cukorszintjének emelkedése, a vér/vizelet cukorszintje ellenőrzésének nehézségei a diagnosztizált cukorbetegségben (diabétesz mellitusz) szenvedő betegeknél, vagy emelkedett zsírszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tolucombi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tolucombi?

- A készítmény hatóanyagai: telmizartán és hidroklorotiazid.
Egy tabletta 40 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz.
Egy tabletta 80 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz.
Egy tabletta 80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz.
- Segédanyagok: hidroxipropil-cellulóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mannitol, meglumin, povidon (K30), vörös vas-oxid (E172), – csak a 40 mg/12,5 mg és a 80 mg/12,5 mg tablettában, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, nátrium-hidroxid (E524), nátrium-sztearil-fumarát, szorbit (E420), és sárga vas-oxid (E172) – csak a 80 mg/25 mg tablettában. Lásd 2. pont: „A Tolucombi laktózt, szorbitot és nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Tolucombi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tolucombi 40 mg/12,5 mg tableta egyik oldalán fehér-csaknem fehér vagy rózsaszínes-fehér, szemközti oldalán márványozott rózsaszín, kétrétegű, mindkét oldalán domború tableta, mérete: 15 × 7 mm.

A Tolucombi 80 mg/12,5 mg tableta egyik oldalán fehér-csaknem fehér, vagy rózsaszínes-fehér, szemközti oldalán márványozott rózsaszín, kétrétegű, mindkét oldalán domború tableta, mérete: 18 × 9 mm.

A Tolucombi 80 mg/25 mg tableta egyik oldalán fehér-sárgásfehér szemközti oldalán márványozott sárga, kétrétegű, mindkét oldalán domború tableta, mérete: 18 × 9 mm.

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 tableta, dobozban.

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 14 × 1 vagy 98 × 1 tableta, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

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

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
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.