

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletės

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje 40 mg/12,5 mg tabletėje yra 57 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu) ir 147,04 mg sorbitolio (E420).

Kiekvienoje 80 mg/12,5 mg tabletėje yra 114 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu) ir 294,08 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletės

Dvisluoksnė, abipus išgaubta, ovali tabletė, baltos arba beveik baltos spalvos arba šviesiai rožinės iki baltos spalvos vienoje pusėje ir marmurinės rožinės spalvos kitoje pusėje, tabletės matmenys 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletės

Dvisluoksnė, abipus išgaubta, ovali tabletė, baltos arba beveik baltos spalvos arba šviesiai rožinės iki baltos spalvos vienoje pusėje ir marmurinės rožinės spalvos kitoje pusėje, tabletės matmenys 18 mm x 9 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės hipertenzijos gydymas.

Tolucombi fiksuotų dozių deriniu (40 mg telmisartano/12,5 mg hidrochlorotiazido ir 80 mg telmisartano/12,5 mg hidrochlorotiazido) gydomi suaugę žmonės, kurių kraujospūdis vien telmisartanas tinkamai nereguliuoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Tolucombi reikia vartoti pacientams, kurių kraujospūdis vien telmisartanas tinkamai nereguliuoja. Prieš gydymą šiuo kompleksiniu preparatu kiekvienos veikliosios medžiagos dozė rekomenduojama nustatyti atskirai. Jeigu kliniškai tinka, monoterapiją kompleksiniu preparatu galima keisti iš karto.

- Pacientus, kurių kraujospūdis tinkamai nesureguliuoja telmisartanas 40 mg, galima gydyti kartą per parą vartojamomis Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletėmis.
- Pacientus, kurių kraujospūdis tinkamai nesureguliuoja telmisartanas 80 mg, galima gydyti kartą per parą vartojamomis Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletėmis.

Sutrikusi inkstų funkcija

Gydymo metu rekomenduojama periodiškai tirti tokių ligonių inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Žmonėms, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu, galima gerti ne daugiau kaip po vieną Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletę per parą. Jeigu yra sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas, Tolucombi tabletėmis gydyti negalima. Žmones, kurių kepenų funkcija pažeista, tiazidais reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Jiems dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Tolucombi nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Vartojimo metodas

Tolucombi tabletės skirtos vartoti per burną kartą per parą. Tabletę reikia nuryti valgio metu arba nevalgius, užgeriant skysčiu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys).
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Tulžies stazė ir nutekėjimo obstrukcija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.).
- Atspari hipokalemija, hiperkalcemija.

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min./1,73 m²), Tolucombi negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra tulžies stazė, tulžies nutekėjimo obstrukcija arba sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas, Tolucombi tablečių vartoti negalima, kadangi telmisartanas iš organizmo

pašalinamas daugiausiai su tulžimi (žr. 4.3 skyrių). Manoma, jog tokių ligonių organizme vaisto klirensas kepenyse gali būti mažesnis.

Be to, atsargiai medikamentu reikia gydyti pacientus, kurių kepenų funkcija pažeista arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, kadangi net nedidelis skysčių ar elektrolitų pusiausvyros pokytis gali skatinti kepenų komos pasireiškimą. Ligoniu, kurių kepenų funkcija pažeista, gydymo Tolucombi tabletėmis patirties nėra.

Renovaskulinė hipertenzija

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių preparatų vartojantiems ligoniams, kurių abiejų inkstų (arba vieno, jei funkcionuoja tik vienas inkstas) arterijos susiaurėjusios, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimų rizika.

Inkstų funkcijos sutrikimas, persodintas inkstas

Sunkių inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) sergančių ligonių Tolucombi tabletėmis gydyti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, jomis negydyti. Kadangi lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumu sergančių žmonių gydymo šiuo medikamentu patirtis yra nedidelė, todėl gydymo metu rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali pasireikšti tiazidinių diuretikų sukeliama azotemija.

Intravaskulinė hipovolemija

Pradėjus Tolucombi tablečių vartoti, ypač išgėrus pirmą dozę, pacientams, kurių organizme dėl didelių diuretikų dozių vartojimo, vėmimo, viduriavimo ar gydymo dieta, kurioje yra mažai druskos, trūksta skysčių ir (arba) natrio, gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Vadinasi, prieš gydymą šiuo medikamentu reikia pašalinti minėtus simptomus ir normalizuoti natrio bei skysčių kiekį organizme.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Kitokia būklė, kurios metu stimuliuojama renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Gydant renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą slopinančiais preparatais pacientus, kurių kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusas ir inkstų funkcija daugiausiai priklauso nuo šios sistemos tonuso, pvz., sergančius sunkiu staziniu širdies nepakankamumu arba inkstų liga, įskaitant arterijų susiaurėjimą, pasireiškėdavo staigi hipotenzija, hiperazotemija, oligurija, retais atvejais – ūminis inkstų nepakankamumas (žr. 4.8 skyrių).

Pirminis aldosteronizmas

Ligoniams, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančios medikamentai antihipertenzinio poveikio paprastai nesukelia, todėl Tolucombi tabletėmis jų gydyti nepatariama.

Aortos arba dviburės angos stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija

Pacientus, kuriems yra aortos ar dviburės angos stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, Tolucombi tabletėmis, kaip ir kitokiais kraujagysles plečiančiais preparatais, reikia gydyti itin atsargiai.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrinei sistemai

Gydymas tiazidais gali sutrikdyti gliukozės toleravimą, todėl cukriniu diabetu sergantiems pacientams,

kurie gydomi insulinu arba kitokiais antidiabetiniais preparatais ir telmisartanu, gali pasireikšti hipoglikemija. Vadinasi, tokiems pacientams reikia matuoti gliukozės kiekį kraujyje, prirėikus gali tekti keisti insulino arba kitokių antidiabetinių preparatų dozę. Vartojant tiazidų, gali tapti pastebimas latentinis cukrinis diabetas.

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio bei trigliceridų kiekio padidėjimas kraujyje, tačiau Tolucombi tabletėse esanti hidrochlorotiazido dozė, t. y. 12,5 mg, tokio poveikio arba visai nesukelia, arba jis būna silpnas. Kai kuriems žmonėms tiazidai gali sukelti hiperurikemiją, skatinti podagros pasireiškimą.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydant diuretikais, periodiškai (tinkamais intervalais) reikia nustatinėti elektrolitų kiekį kraujo serume.

Tiazidai, įskaitant hidrochlorotiazidą, gali sukelti skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimą (įskaitant hipokalemiją, hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę). Įspėjamieji skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimo simptomai yra burnos džiūvimas, troškulys, astenija, letargija, mieguistumas, neramumas, raumenų skausmas, mėšlungis arba nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija bei skrandžio ir žarnyno veiklos sutrikimas: pykinimas, vėmimas ar kt. (žr. 4.8 skyrių).

- Hipokalemija

Vartojant tiazidinių diuretikų, galima hipokalemija. Jos pasireiškimo galimybę gali mažinti kartu vartojamas telmisartanas. Žmonėms, kuriems yra kepenų cirozė, sustiprėjusi diurezė, kurie per mažai vartoja elektrolitų, vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH), hiperkaliemijos pasireiškimo rizika yra didesnė (žr. 4.5 skyrių).

- Hiperkalemija

Tolucombi tabletėse esantis angiotenzinui II jautrius receptorius (AT 1) blokuojantis telmisartanas gali sukelti hiperkalemiją. Nors gydymo telmisartanu metu klinikai reikšmingos hiperkalemijos atvejų nebuvo, tačiau jos pasireiškimą skatina šie veiksniai: cukrinis diabetas, inkstų ir (arba) širdies nepakankamumas. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio preparatų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, kartu su Tolucombi tabletėmis reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

- Hiponatremija, hipochloreminė alkalozė

Kad Tolucombi tabletės neleistų pasireikšti diuretikų sukeliama hiponatremijai arba kad ją mažintų, nepastebėta. Atsirandantis chlorido trūkumas kraujyje paprastai būna mažas, jo šalinti dažniausiai nereikia.

- Hiperkalcemija

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl jo kiekis kraujo serume protarpiais gali šiek tiek arba vidutiniškai padidėti net tuo atveju, kai apykaita nesutrikusi. Ženkli hiperkalcemija gali būti slaptą hiperparatiroidizmo požymis. Prieš prieskydinės liaukos funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

- Hipomagnezemija

Tiazidai didina magnio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali sukelti hipomagnezemiją (žr. 4.5 skyrių).

Laktozė, sorbitolis ir natris

Šiame vaistiniame preparate yra laktozės. Pacientams, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės trūkumas ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio medikamento vartoti negalima.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletėse yra 147,04 mg sorbitolio, tai atitinka 5 mg/kg kūno svorio per parą, jei kūno svoris yra 29,8 kg.

Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį. Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletėse yra 249,08 mg sorbitolio, tai atitinka 5 mg/kg kūno svorio per parą, jei kūno svoris yra 58,8 kg.

Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį. Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą. Pacientai, sveriantys 58,8 kg ar mažiau, kuriems yra paveldima fruktozės netolerancija (HFI), neturėtų vartoti šio vaisto.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Etniniai skirtumai

Telmisartanas, kaip ir kitokie angiotenzino II receptorių antagonistai, juodaodžiams kraujospūdį mažina pastebimai silpniau negu nejuodaodžiams galbūt todėl, kad hipertenzija sergančių juodaodžių kraujyje renino koncentracija dažniau būna maža.

Kiti veiksniai

Jeigu Tolucombi tabletėmis, kaip ir kitokiais antihipertenziniais preparatais, gydomiems ligoniams, sergantiems išemine kardiopatija arba išemine širdies liga, labai sumažėja kraujospūdis, juos gali ištikti miokardo infarktas arba smegenų insultas.

Visas organizmas

Vartojant hidrochlorotiazido, galima padidėjusio organizmo jautrumo reakcija. Ji gali prasidėti ir tiems pacientams, kuriems jautrumo padidėjimas ar bronchinė astma buvo pasireiškusį anksčiau, ir tiems, kuriems minėtų būklių nėra buvę, tačiau pirmesnės grupės ligoniams ji labiau tikėtina. Tiazidiniais diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą, gydomiems ligoniams buvo sisteminės raudonosios vilkligės suaktyvėjimo ir pasunkėjimo atvejų.

Tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams buvo padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia gydymo metu, gydymą rekomenduojama nutraukti. Manant, kad gydymą diuretikais atnaujinti būtina, pacientui reikia rekomenduoti apsaugoti saulės ar dirbtinių ultravioletinių spindulių veikiamas vietas.

Skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros, ūminė trumparegystė ir ūminė uždaro kampo glaukoma

Sulfamidais hidrochlorotiazidas gali sukelti idiosinchrizinę reakciją, lemiančią skysčio susikaupimą tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, ūminę trumpalaikę trumparegystę ir ūminę uždaro kampo glaukomą. Simptomai – staigus regos aštrumo sumažėjimas arba akių skausmas, paprastai atsirandantys per kelias valandas arba savaites nuo gydymo pradžios. Negydoma ūminė uždaro kampo glaukoma gali lemti apakimą visam laikui. Svarbiausias gydymas – kuo greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka nekontroliuojamas, gali reikėti apsvarstyti skubų medikamentinį arba chirurginį gydymą. Rizikos veiksniai ūminei uždaro kampo glaukoms pasireikšti gali būti anksčiau patirta alergija sulfamidui arba penicilinui.

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau iširti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti Tolucombi vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Litis

Žmonėms, vartojantiems angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitorių ir ličio, laikinai padidėdavo pastarojo medikamento koncentracija kraujo serume, sustiprėdavo toksinis jo poveikis. Retais atvejais ličio sąveika galima ir su angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais (įskaitant Tolucombi). Tiazidai mažina ličio klirensą inkstuose, vadinasi, vartojant Tolucombi tablečių toksinio ličio poveikio galimybė padidėja. Ličio kartu su Tolucombi tabletėmis vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, galintys padidinti kalio išskyrimą iš organizmo arba sukelti hipokalemiją (pvz., kitokie kalį iš organizmo išskiriantys diuretikai, vidurių laisvinamieji preparatai, kortikosteroidai, adrenokortikotropinis hormonas, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska, salicilo rūgštis ir jos dariniai).

Gydant minėtomis medžiagomis ir Tolucombi tabletėmis, patariama sekti kalio kiekį kraujo serume. Minėti vaistai gali stiprinti hidrochlorotiazido sukeltą kalio kiekio mažėjimą kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, galintys padidinti kalio kiekį kraujyje arba sukelti hiperkaliemiją (pvz., AKF inhibitoriai, kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio preparatai, druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, ciklosporinas bei kiti vaistai, pvz., heparino natrio druska)

Minėtais vaistiniais preparatais gydant kartu su Tolucombi tabletėmis, patariama sekti kalio kiekį kraujo plazmoje. Gydymo kitais renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais patirtis rodo, jog vartojant jų kartu su minėtais kalio kiekį kraujyje didinančiais preparatais gali padidėti kalio kiekis kraujo serume, todėl taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikis gali kisti dėl kalio kiekio pokyčio kraujo serume

Kartu su Tolucombi tabletėmis vartojant vaistinių preparatų, kurių poveikis gali kisti dėl kalio kiekio pokyčio kraujo serume (pvz., rusmenės glikozidų, vaistų nuo širdies aritmijos) arba kurie (įskaitant ir kai kuriuos medikamentus nuo širdies aritmijos) gali sukelti polimorfinę skilvelių paroksizminę tachikardiją (hipokalemija jos pasireiškimą skatina), rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume ir sekti EKG. Minėtiems vaistiniams preparatams priklauso šios grupės:

- I klasės antiaritminiai preparatai (pvz., chinidinas, hidrochinidinas, disopiramidas);
- III klasės antiaritminiai vaistai (pvz., amiodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas);
- kai kurie vaistai nuo psichozės (pvz., tioridazinas, chlorpromazinas, levomepromazinas, trifluoperazinas, ciamemazinas, sulpiridas, sultopridas, amisulpridas, tiapridas, pimizidas, haloperidolis, droperidolis);
- kiti vaistiniai preparatai (pvz., bepridilis, cisapridas, difemanilis, į veną leidžiamas eritromicinas, halofantrinas, mizolastinas, pentamidinas, sparfloksacinas, terfenadinas, į veną leidžiamas vankomicinas).

Rusmenės glikozidai

Tiazidų sukeliama hipokalemija ir hipomagnezemija skatina rusmenės glikozidų sukeltą aritmijos pasireiškimą (žr. 4.4 skyrių).

Digoksinas

Gydant telmisaratano ir digoksino deriniu, padidėjo digoksino didžiausios (49%) ir mažiausios (20%)

koncentracijos kraujo plazmoje mediana. Pradėjus, koregavus bei nutraukus gydymą telmisartanu, reikia matuoti digoksino kiekį kraujyje, kad jį būtų galima palaikyti terapinės koncentracijos ribose.

Kitokie antihipertenziniai preparatai

Telmisartanas stiprina kitų antihipertenzinių medikamentų sukeltą kraujospūdžio mažėjimą.

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Geriamieji vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto, insulinas

Gali reikėti keisti jų dozę (žr. 4.4 skyrių).

Metforminas

Metformino kartu su Tolucombi tabletėmis reikia vartoti atsargiai, kadangi pasireiškus hidrochlorotiazido sukeltamam funkciniam inkstų nepakankamumui gali padidėti pieno rūgšties acidozės pasireiškimo galimybė.

Kolestiraminas, kolestipolio dervos

Anijonais pasikeičiančios dervos gali trikdyti hidrochlorotiazido rezorbciją.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU)

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz., uždegimą slopinanti acetilsalicilo rūgšties dozė, COX-2 inhibitoriai ir neselektyvaus poveikio nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo) gali silpninti diurezinį, natriurezinį ir antihipertenzinį tiazidinių diuretikų bei antihipertenzinį angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcijai gresia pavojus (pvz., dehidruotiems ligoniams, senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi), angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartojimas kartu su ciklooksigenazės inhibitoriais gali lemti tolesnį inkstų funkcijos blogėjimą, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo, kuris paprastai būna laikinas, pasireiškimą. Vadinas, kartu šiais vaistiniais preparatais reikia gydyti atsargiai, ypač senyvus žmones. Tokiems ligoniams būtina tinkama hidracija, kompleksinio gydymo pradžioje ir periodiškai tolesnio gydymo metu reikia sekti jų inkstų funkciją.

Vieno tyrimo metu telmisartano vartojimas kartu su ramiprilu lėmė ramiprilio ir ramipriato AUC_{0-24} ir C_{max} padidėjimą 2,5 karto. Klinikinė šio pokyčio reikšmė nežinoma.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., norepinefrinas)

Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų sukeltas poveikis.

Nedepoliarizuojantys griaučių raumenis atpalaiduojantys preparatai (pvz., tubokurarinas)

Hidrochlorotiazidas gali stiprinti jų sukeltą raumenų atsipalaidavimą.

Vaistiniai preparatai nuo podagros (pvz., probenecidas, sulfinpirazonas, alopurinolis)

Hidrochlorotiazidas gali didinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti kartu vartojamų šių rūgščių iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę. Gali prireikti didinti probenecido ir sulfinpirazono dozę. Tiazidai gali didinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimo dažnį.

Kalcio druskos

Tiazidai, mažindami kalcio išsiskyrimą su šlapimu, gali didinti jo kiekį kraujo serume. Jeigu kalcio preparatų arba kalcį organizme sulaikančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D terapiją) vartoti būtina, reikia sekti kalcio koncentraciją kraujyje, prireikus keisti jų dozę.

Beta adrenoblokatoriai, diazoksidas

Tiazidai gali stiprinti beta adrenoblokatorių ir diazoksido sukeltą hiperglikeminį poveikį.

Anticholinerginiai preparatai (pvz., atropinas, biperidenas)

Slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, šie preparatai gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

Amantadinas

Tiazidai gali didinti amantadino sukeliama nepageidaujamo poveikio pasireiškimo riziką.

Citotoksiniai preparatai (pvz., ciklofosfamidai, metotreksatas)

Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali stiprinti jų sukeltą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

Remiantis farmakokinetinėmis savybėmis, tikėtina, kad hipotenzinį visų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant telmisartaną, poveikį gali stiprinti baklofenas ir amifostinas.

Be to, alkoholis, barbitūratai, narkozę sukeliantys preparatai bei antidepresantai gali sunkinti ortostatinę hipotenziją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Reikiamų duomenų apie Tolucombi vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmeti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti tokia pati, kaip ir gydymo kitais šios klasės preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hidrochlorotiazido vartojimo nėštumo metu, ypač pirmuoju trimestru, patirtis yra ribota. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai. Hidrochlorotiazido prasiskverbiamas per placentą. Remiantis hidrochlorotiazido farmakologinio veikimo mechanizmu, vartojimas antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestru gali daryti žalą vaisiaus ir placentos kraujotakai bei vaisiui ir naujagimiui sukelti poveikį, pvz., geltą, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą ir trombocitopeniją.

Nėščiujų edemai, nėščiųjų hipertenzijai ar priešeklampsijai gydyti hidrochlorotiazido vartoti negalima, kadangi gresia plazmos tūrio sumažėjimas ir placentos hipoperfuzija, o palankus poveikis ligos eigai nepasireiškia.

Nėščių moterų pirminę hipertenziją hidrochlorotiazidu gydyti negalima, išskyrus retas aplinkybes, kuriomis kitokio gydymo taikyti negalima.

Žindymas

Kadangi informacijos apie Tolucombi vartojimą žindymo laikotarpiu nėra, žindyvių Tolucombi gydyti nerekomenduojama. Žindymo laikotarpiu verčiau gydyti kitokiu būdu, kurio saugumas geriau ištirtas, ypač moteris, maitinančias naujagimius arba prieš laiką gimusius kūdikius.

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis išsiskiria su moters pienu. Didelės tiazidų dozės, sukeliančios stiprią diurezę, gali slopinti pieno gamybą. Žindymo laikotarpiu Tolucombi vartoti nerekomenduojama. Jeigu Tolucombi gydoma žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kuo galima mažesnę jo dozę.

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu telmisartano ir hidrochlorotiazido poveikio vyriškos ar moteriškos lyties gyvūnų vaisingumui nepastebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tolucombi gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Tolucombi, retkarčiais gali pasireikšti svaigulys arba mieguistumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo santrauka

Dažniausiai pasitaikanti nepageidaujama reakcija yra svaigulys. Retai (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) gali pasireikšti sunki angioneurozinė edema.

Atsitiktinių imčių kontrolinių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 1471 pacientas (835 tiriamieji vartojo telmisartano kartu su hidrochlorotiazidu, 636 tiriamieji – tik telmisartano), metu bendras nepageidujamų Tolucombi tablečių reakcijų dažnis buvo toks pat kaip vien telmisartano. Nepageidujamų reakcijų priklausomumas nuo dozės nenustatinėtas. Nuo lyties, amžiaus ir rasės jis nepriklausė.

Nepageidujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidujamos reakcijos, kurios telmisartano ir hidrochlorotiazido vartojantiems pacientams pasireiškė dažniau ($p \leq 0,05$) negu vartojantiems placebo, išvardytas toliau. Gydant Tolucombi tabletėmis, gali pasireikšti ir kiekvienos veikliosios jų medžiagos sukeltos nepageidujamos reakcijos, nors klinikinių tyrimų metu kompleksinis preparatas jų nesukėlė.

Nepageidujamų reakcijų dažnis vertinamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Reti Bronchitas, faringitas, sinusitas

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti Sisteminės raudonosios vilkligės pasunkėjimas arba suaktyvėjimas¹

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni Hipokalemija

Reti Hiperurikemija, hiponatremija

Psichikos sutrikimai

Nedažni Nerimas

Reti	Depresija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Svaigulys
Nedažni	Sinkopė, parestezija
Reti	Nemiga, miego sutrikimas
Akių sutrikimai	
Reti	Regos sutrikimas, daiktų matymas lyg per miglą
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai	
Nedažni	Tachikardija, aritmija
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni	Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dispėja
Reti	Kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
Virškinimo trakto sutrikimai	
Nedažni	Viduriavimas, burnos džiūvimas, pilvo pūtimas
Reti	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, vėmimas, gastritas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Reti	Nenormali kepenų funkcija/kepenų funkcijos sutrikimas ²
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Reti	Angioneurozinė edema (taip pat ir mirtina), eritema, niežėjimas, išbėrimas, hiperhidrozė, dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažni	Nugaros skausmas, raumenų spazmai, mialgija
Reti	Artralgija, mėšlungis, galūnių skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Erekcijos disfunkcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nedažni	Krūtinės skausmas
Reti	Į gripą panaši liga, skausmas
Tyrimai	
Nedažni	Šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje
Reti	Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje, kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje

1: Remiantis stebėsenos, vaistiniam preparatui patekus į rinką, duomenimis

2: Papildomą apibūdinimą žr. poskyrį „*Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*“

Papildoma informacija apie veikliąsias medžiagas

Vartojant Tolucombi tablečių, galimos kiekvienai veikliajai medžiagai būdingos nepageidaujamos reakcijos, nors klinikinių tyrimų metu jos ir nepasireiškė.

Telmisartanas

Nepageidaujamų telmisartano reakcijų dažnis yra panašus į placebo.

Kontrolinių tyrimų metu bendras telmisartano sukiamų nepageidaujamų reakcijų dažnis (41,4 %) paprastai buvo panašus į placebo sukiamą (43,9 %). Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, visų klinikinių tyrimų metu pasireiškusių telmisartanu gydomiems pacientams, sergantiems hipertenzija, arba 50 metų ar vyresniems pacientams, kuriems buvo didelė širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika.

Infekcijos ir infestacijos

Nedažni

Infekcinė viršutinių kvėpavimo takų liga, infekcinė šlapimo

	Reti	organų liga, įskaitant cistitą Sepsis, įskaitant mirtiną ³
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Anemija
	Reti	Eozinofilija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Reti	Jautrumo padidėjimas, anafilaksinės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni	Hiperkalemija
	Reti	Hipoglikemija (sergantiems cukriniu diabetu)
Širdies sutrikimai	Nedažni	Bradikardija
Nervų sistemos sutrikimai	Reti	Somnolencija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Kosulys
	Labai reti	Intersticinė plaučių liga ³
Virškinimo trakto sutrikimai	Reti	Nemalonus pojūtis skrandyje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Reti	Egzema, vaistų sukeltas bėrimas, toksinis odos išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Reti	Artrozė, sausgyslių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažni	Inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni	Astenija
Tyrimai	Reti	Hemoglobino kiekio sumažėjimas

3: Papildomą apibūdinimą žr. poskyrį „*Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*“

Hidrochlorotiazidas

Hidrochlorotiazidas gali sukelti arba padidinti hipovolemiją, todėl galimas elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas ir kurios atsirado pacientams, gydomiems vien hidrochlorotiazidu, išvardyti toliau.

Infekcijos ir infestacijos	Dažnis nežinomas	Sialadenitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnis nežinomas	Nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Reti:	Trombocitopenija (kartais su purpura)
	Dažnis nežinomas	Aplazinė anemija, hemolizinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos nepakankamumas, leukopenija, neutropenija, agranulocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Anafilaksinė reakcija, jautrumo padidėjimas
Endokrininiai sutrikimai	Dažnis nežinomas	Nepakankama cukrinio diabeto kontrolė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni:	Hipomagnezemija
	Reti	Hiperkalcemija

Labai reti	Hipochloreminė alkalozė
Dažnis nežinomas	Anoreksija, apetito sumažėjimas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija
Psichikos sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Neramumas
Nervų sistemos sutrikimai	
Reti	Galvos skausmas
Dažnis nežinomas	Galvos sukimasis
Akių sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Ksantopsija, skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros, ūminė trumparegystė, ūminė uždaro kampo glaukoma
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Nekrozuojantis vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai reti	Ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Pykinimas
Dažnis nežinomas	Pankreatitas, nemalonus pojūtis skrandyje
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Hepatoceliulinė gelta, cholestazinė gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Į vilkligę panašus sindromas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos, odos kraujagyslių uždegimas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Bendrojo pobūdžio silpnumas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Intersticinis nefritas, inkstų funkcijos sutrikimas, glikozurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnis nežinomas	Pireksija
Tyrimai	
Dažnis nežinomas	Trigliceridų kiekio padidėjimas kraujyje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nenormali kepenų funkcija (kepenų sutrikimas)

Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, daugumas nenormalios kepenų funkcijos (kepenų sutrikimo) atvejų pasitaikė pacientams japonams. Pacientams japonams šios nepageidaujamos reakcijos yra labiau tikėtinos.

Sepsis

PROFESS tyrimo metu telmisartanu, palyginti su placebo, gydytiems pacientams sepsio dažnis buvo didesnis. Reiškinyms gali būti atsitiktinis arba priklausomas nuo šiuo metu nežinomo mechanizmo (žr. 5.1 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką, buvo intersticinės plaučių ligos, laikinai susijusios su telmisartano vartojimu, atvejų, tačiau priežastinis ryšys nebuvo iširtas.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie telmisartano perdozavimą žmonėms yra maža. Kiek hemodialize galima iš organizmo pašalinti hidrochlorotiazido, neištirta.

Simptomai

Ryškiausi telmisartano perdozavimo simptomai buvo hipotenzija ir tachikardija. Buvo ir bradikardijos, galvos svaigimo, vėmimo, kreatinino kiekio padidėjimo kraujo serume bei ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo atvejų. Hidrochlorotiazido perdozavimas būna susijęs su elektrolitų kiekio sumažėjimu (hipokalemija, hipochloremija) ir hipovolemija, kadangi labai sustiprėja diurezė. Dažniausi perdozavimo simptomai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmai ir (arba) pasunkėti kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar tam tikrų antiaritminių vaistinių preparatų sukeliama aritmija.

Gydymas

Hemodialize telmisartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Apsinuodijusį pacientą būtina atidžiai prižiūrėti. Reikalingas simptominis ir palaikomasis gydymas. Jis priklauso nuo apsinuodijimo laiko ir pasireikusių simptomų sunkumo. Pradžioje patariama išplauti skrandį arba (ir) sukelti vėmimą. Galima duoti gerti aktyvintosios anglies. Būtina dažnai nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir nedelsiant gydyti druskų bei kraujo kiekį papildančiais skysčiais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Renino ir angiotenzino sistemą veikiančys vaistiniai preparatai; angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ATC kodas – C09DA07.

Tolucombi tabletėse yra angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriaus telmisartano ir tiazidinio diuretikos hidrochlorotiazido. Vartojamos kartu minėtos medžiagos sukelia adityvų antihipertenzinį poveikį: kraujospūdis mažėja daugiau negu vartojant atskirai. Geriant terapinę Tolucombi tablečių dozę 1 kartą per parą, kraujospūdis mažėja veiksmingai ir vienodai.

Veikimo mechanizmas

Telmisartanas yra specifinis angiotenzinui II jautrių AT 1 receptorių antagonistas. Jis veiklus išgertas. Preparatas, konkuruodamas su angiotenzinu II, neleidžia jam prisijungti daugiausiai prie AT 1 receptorių. Nuo jų dirginimo priklauso angiotenzino II sukeltas poveikis. Dalinio agonistinio poveikio AT 1 receptoriams telmisartanas nesukelia. Prie šių receptorių jis jungiasi selektyviai ir ilgam. Kitos rūšies receptorių, įskaitant ir AT 2 bei kitokius mažiau identifikuotus angiotenzininius receptorių, preparatas neblokuoja. Kokia minėtų receptorių funkcija ir koks galimas poveikis, jeigu juos per daug stimuliuoja angiotenzinas II (jo kiekis veikiant telmisartanui padidėja), nežinoma. Telmisartanas mažina aldosterono koncentraciją kraujo plazmoje. Plazmoje esančio renino aktyvumo vaistas neslopina, jonų srovės kanalų neblokuoja. Kadangi angiotenziną konvertuojančių fermentų (kininazės II), ardančių ir bradikininą, telmisartanas neslopina, todėl bradikinino sukeltą nepageidaujamo poveikio neturėtų stiprinti.

Sveikiems savanoriams 80 mg telmisartano dozė beveik visiškai blokavo angiotenzino II sukeltą kraujospūdžio padidėjimą. Šis poveikis išsilaikė ilgiau negu 24 val., o pastebimas buvo net 48 val.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Kokiu būdu tiazidiniai diuretikai mažina kraujospūdį, galutinai neištirta. Tiazidai veikia inkstų kanalėliuose elektrolitų reabsorbcijos mechanizmus, tiesiogiai didindami maždaug ekvivalentišku kiekiu natrio ir chlorido išsiskyrimą iš organizmo. Dėl diuretinio hidrochlorotiazido poveikio sumažėja kraujo plazmos tūris, padidėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, vadinasi, ir kalio bei vandenilio karbonato išsiskyrimas su

šlapimu, dėl to kalio kiekis kraujo serume sumažėja. Kartu su hidrochlorotiazidu vartojamas telmisartanas blokuoja renino- angiotenzino-aldosterono sistemą, todėl mažėja diuretikio sukeltas kalio išsiskyrimas iš organizmo. Išgėrus hidrochlorotiazido, diuretinis poveikis pasireiškia per 2 val., stipriausias būna po 4 val., trunka apytiksliai 6-12 val.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pirminės hipertenzijos gydymas

Išgėrus pirmą telmisartano dozę, antihipertenzinis poveikis palaipsniui pasireiškia per 3 val. Labiausiai kraujospūdis sumažėja po 4 - 8 gydymo savaičių. Preparato vartojant ilgai, poveikis išlieka. Matuojant kraujospūdį ambulatorijoje gydomiems pacientams, nustatyta, jog vienkartinės dozės sukeltas antihipertenzinis poveikis visuomet išlieka ilgiau negu 24 val., įskaitant ir paskutines 4 val. prieš kitos dozės vartojimą. Tai patvirtina ir kontrolinių tyrimų (vaisto poveikis lygintas su placebo poveikiu, kraujospūdis matuotas prieš kitos dozės vartojimą ir tada, kai poveikis jam būna stipriausias), rezultatai: vartojant tiek 40 mg, tiek 80 mg telmisartano dozę, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje buvo didesnė negu 80 % didžiausios.

Telmisartanas mažina ir sistolinį, ir diastolinį hipertenzija sergančių ligonių kraujospūdį, tačiau pulso dažnio nekeičia. Klinikiniais tyrimais, kurių metu vaistinio preparato poveikis lygintas su amlodipino, atenololio, enalaprilio, hidrochlorotiazido ir lizinoprilio, nustatyta, jog telmisartano veiksmingumas yra toks pat, kaip ir kitų grupių antihipertenzinių preparatų.

Staigiai nutraukus telmisartano vartojimą, kraujospūdis palaipsniui per kelias dienas tampa toks, koks buvo prieš gydymą, atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia.

Klinikinių tyrimų metu telmisartano vartojantiems pacientams sausas kosulys pasireiškė daug rečiau negu žmonėms, vartojantiems angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitorių (minėtų vaistų poveikis lygintas tiesiogiai).

Širdies ir kraujagyslių sutrikimų profilaktika

Tyrimo ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) metu buvo lygintas telmisartano, ramiprilio bei telmisartano ir ramiprilio derinio poveikis širdies ir kraujagyslių pasekmėms 25620 pacientų (55 metų arba vyresnių), kuriems anksčiau diagnozuota išeminė širdies liga, smegenų insultas, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, periferinių arterijų liga arba 2 tipo cukrinis diabetas, susijęs su galutinės organų pažeidimo požymiais (pvz., retinopatija, kairiojo širdies skilvelio hipertrofija, makroalbuminurija arba mikroalbuminurija), ir kurie priklauso populiacijai, kuriai yra širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika.

Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į 3 grupes, kurios buvo gydytos arba 80 mg telmisartano doze (n = 8542), arba 10 mg ramiprilio doze (n = 8576), arba 80 mg telmisartano ir 10 mg ramiprilio dozių deriniu (n = 8502). Vidutinis tiriamųjų stebėjimo laikas buvo 4,5 metų.

Telmisartano poveikis sudėtinės pirminės vertinamosios baigties – mirties nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo – dažnio mažinimui buvo panašus į ramiprilio. Pirminės vertinamosios baigties dažnis pacientams, gydytiems telmisartanu (16,7%) ar ramipriliu (16,5%) buvo panašus. Telmisartano, palyginti su ramipriliu, rizikos santykis buvo 1,01 (97,5% PI: 0,93-1,1; p (*non-inferiority*) = 0,0019, kai riba 1,13). Telmisartanu ar ramipriliu gydytų pacientų mirtingumo nuo visų priežasčių dažnis buvo atitinkamai 11,6% ir 11,8%.

Nustatyta, kad telmisartano veiksmingumas yra panašus į ramiprilio, atsižvelgiant į iš anksto tiksliai apibrėžtą antrinę vertinamąją baigtį, t. y. mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto dažnį [0,99 (97,5% PI: 0,9-1,08; p (*non-inferiority*) = 0,0004), kuri lyginamojo tyrimo HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kuriuo buvo lygintas ramiprilio ir placebo poveikis, metu buvo pirminė vertinamoji baigtis.

Atsitiktinių imčių tyrimo TRANSCEND, kuriame dalyvavo AKF inhibitorių netoleruojantys pacientai, kurių įtraukimo į tyrimą kriterijai kitais atžvilgiais buvo panašūs į įtraukimo į tyrimą ONTARGET

kriterijus, metu 80 mg telmisartano dozės (n = 2954) poveikis buvo lygintas su placebo poveikiu (n = 2972), kai vienu ar kitu vaistiniu preparatu buvo papildytas jau taikomas įprastinis gydymas. Vidutinė tiriamųjų stebėjimo trukmė buvo 4 metai ir 8 mėnesiai. Sudėtinės pirminės vertinamosios baigties (mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo) dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė (telmisartanu gydytiems pacientams jis buvo 15,7%, vartojusiems placebo – 17%, rizikos santykis: 0,92 (95% PI: 0,81–1,05; p = 0,22). Įrodyta gydymo telmisartanu, palyginti su placebo, nauda, atsižvelgiant į iš anksto tiksliai apibrėžtą sudėtinę antrinę vertinamąją baigtį, t. y. mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto dažnį [0,87 (95% PI: 0,76–1; p = 0,048). Naudos mirštamumui dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų įrodymų negauta (rizikos santykis: 1,03; 95% PI: 0,85–1,24).

Telmisartanu, palyginti ramipriliu, gydytiems pacientams kosulys ir angioneurozinė edema pasireiškė rečiau, o hipotenzija dažniau.

Gydymas telmisartano ir ramiprilio deriniu nebuvo naudingesnis už gydymą vien telmisartanu arba vien ramipriliu. Gydant deriniu, mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų bei mirtingumas nuo visų priežasčių kiekio atžvilgiu buvo didesni, be to, reikšmingai didesnis buvo hiperkalemijos, inkstų nepakankamumo, hipotenzijos ir apalpimo (sinkopės) dažnis. Vadinas, minėtos populiacijos pacientus gydyti telmisartano ir ramiprilio deriniu nerekomenduojama.

Tyrimo „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*“ (PROFESS), kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni pacientai, neseniai patyrę smegenų insultą, metu telmisartanu gydomiems tiriamiesiems sepsis pasireiškė dažniau, negu vartojusiems placebo, atitinkamai 0,7 % ir 0,49 % [RS: 1,43 (95 % PI: 1 – 2,06)]. Mirtino sepsio dažnis telmisartanu gydomiems pacientams buvo didesnis, negu vartojantiems placebo, atitinkamai 0,33 % ir 0,16 % [RS:2,07 (95 % PI: 1,14 – 3,76)]. Pastebėtas sepsio pasireiškimo dažnio padidėjimas, susijęs su telmisartano vartojimu, galėjo būti arba atsitiktinis, arba priklausomas nuo kol kas nežinomų mechanizmų.

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. Daugiau informacijos žr. skyriuje „Širdies ir kraujagyslių sutrikimų profilaktika“ VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija. Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, jog ilgai vartojamas hidrochlorotiazidas sumažina širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis sergančių žmonių ligotumo ir mirštamumo riziką.

Kokį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis sergančių ligonių ligotumui ir mirštamumui daro

telmisartano ir hidrochlorotiazido fiksuotų dozių derinys, nežinoma.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustatčius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0-4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Telmisartanas ir hidrochlorotiazidas sveikų žmonių organizme vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Telmisartanas. Telmisartano išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) atsiranda po 0,5 - 1,5 val. Absoliutus biologinis 40 mg arba 160 mg dozės prieinamumas yra atitinkamai 42 % ir 58 %. Maistas biologinį prieinamumą šiek tiek mažina: 40 mg dozės plotas po koncentracijos kreive (AUC) sumažėja maždaug 6 %, 160 mg dozės – maždaug 19 %. Praėjus 3 val. po telmisartano pavartojimo, koncentracija kraujo plazmoje būna vienoda ir tuo atveju, kai jo geriama valgio metu, ir tuo atveju, kai geriama nevalgius. Manoma, kad dėl nedidelio AUC sumažėjimo preparato veiksmingumas neturėtų mažėti.

Hidrochlorotiazidas. Tolucombi tabletę išgėrus, hidrochlorotiazido C_{max} atsiranda maždaug po 1 – 3 val. Remiantis pro inkstus išsiskiriančiu medikamento kiekiu, galima daryti išvadą, jog absoliutus biologinis jo prieinamumas yra maždaug 60 %.

Pasiskirstymas

Telmisartanas. Daugiau nei 99,5 % telmisartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, daugiausia alfa-1 rūgščiųjų glikoproteinų. Tariamasis pasiskirstymo tūris yra apie 500 l, vadinasi, vaistas jungiasi ir prie organizmo audinių.

Hidrochlorotiazido prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 %, jo pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Biotransformacija

Telmisartanas metabolizuojamas konjugacijos būdu į neveiklų metabolitą acilgliukuronidą, kuris yra vienintelis žmogaus organizme identifikuotas metabolitas. Po vienos žymėto (^{14}C) telmisartano dozės pavartojimo su gliukuronidu būna susiję maždaug 11 % viso kraujo plazmoje esančio radioaktyvumo. Citochromo P 450 izofermentai telmisartano metabolizme nedalyvauja.

Hidrochlorotiazidas žmogaus organizme nemetabolizuojamas.

Eliminacija

Telmisartanas. Didžioji išgertos arba į veną suleistos žymėto (^{14}C) telmisartano dozės dalis (>97 %) eliminuojama su tulžimi ir išmatomis. Su šlapimu išsiskiria labai maža dozės dalis. Bendras išgerto telmisartano klirensas kraujo plazmoje yra >1500 ml/min., pusinės eliminacijos laikas – > 20 val.

Hidrochlorotiazidas beveik visas iš organizmo išsiskiria nepakitęs su šlapimu. Per 48 valandas eliminuojama maždaug 60 % išgertos dozės. Medikamento klirensas inkstuose yra maždaug 250 – 300 ml/min. Hidrochlorotiazido galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 10 – 15 val.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Telmisartanas: Per burną vartojamo telmisartano farmakokinetikos pobūdis 20-160 mg dozių intervale nėra tiesinio pobūdžio: didinant dozę, koncentracijos kraujo plazmoje (C_{max} ir AUC) didėja daugiau negu proporcingai dozei.

Hidrochlorotiazido farmakokinetikos pobūdis yra tiesinis.

Senyvi žmonės

Pagyvenusių žmonių organizme vaisto farmakokinetika yra tokia pat kaip jaunesnių nei 65 metų.

Lytis

Moterų kraujo plazmoje telmisartano koncentracija paprastai būna 2 – 3 kartus didesnė negu vyrų. Klinikinių tyrimų metu moterims padidėjusio kraujospūdžio stipriau vaistinis preparatas nemažino, ortostatinės hipotenzijos joms dažniau nesukėlė. Moterims dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido koncentracija moterų kraujo plazmoje rodė tendenciją būti didesnė negu vyrų. Manoma, jog tai klinikai nėra reikšminga.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Išsiskyrimas pro inkstus telmisartano klirensui įtakos nedaro. Tyrimų su pacientais, kuriems yra silpnas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 30 – 60 ml/min., vidutinis – maždaug 50 ml/min.), rezultatai rodo, jog žmonėms, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, telmisartano dozės keisti nereikia. Dialize šio medikamento iš kraujo pašalinti neįmanoma. Ligonių, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme hidrochlorotiazido eliminacija yra lėtesnė. Tyrimų metu pacientų, kurių vidutinis kreatinino klirensas buvo 90 ml/min., organizme pusinė hidrochlorotiazido eliminacija truko ilgiau. Jeigu inkstai nefunkcionuoja, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 34 val.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimais nustatyta, jog ligonių, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme absoliutus biologinis telmisartano prieinamumas padidėja ir būna beveik 100 %, tačiau pusinės eliminacijos laikas nekinta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir šunims, kurių kraujospūdis buvo normalus, kartu vartojamos telmisartano ir hidrochlorotiazido dozės, nuo kurių medikamentų ekspozicija gyvūnų organizme buvo maždaug tokia pat kaip žmonių, vartojančių terapinę dozę, kitokio poveikio, nei būdingo kiekvienai veikliajai medžiagai, nepasireiškė. Toksinio poveikio tyrimų duomenys žmogui, vartojančiam terapinę dozę, nėra reikšmingi.

Toksinio poveikio simptomai buvo tokie pat, kokius ikiklinikinių tyrimų metu sukeldavo angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriai ir angiotenzinui jautrių receptorių blokatoriai: atsirado eritrocitų parametru pokyčių (sumažėjo jų kiekis, hemoglobino koncentracija bei hematokrito rodmenys), pakito inkstų kraujotaka (kraujyje padidėjo karbamido azoto ir kreatinino kiekis), padidėjo renino aktyvumas kraujo plazmoje, atsirado arti glomerulų esančių ląstelių hipertrofija (hiperplazija) ir skrandžio gleivinės pažeidimas. Skrandis mažiau pažeidžiamas arba visai nepažeidžiamas, jeigu gyvūnai laikomi grupėmis ir jiems duodama gerti natrio chlorido tirpalo. Vaistinis preparatas išplėtė šunų inkstų kanalėlius, sukėlė jų atrofiją. Manoma, jog toks poveikis priklauso nuo farmakologinio telmisartano aktyvumo.

Aiškių teratogeninio poveikio įrodymų nėra, tačiau toksinės telmisartano dozės darė poveikį postnataliniam jauniklių vystimuisi, pavyzdžiui, mažino jų kūno svorį ir uždelė atsimerkimą. Tyrimų *in vitro* metu mutageninio ar reikšmingo klastogeninio telmisartano poveikio nepastebėta. Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio vaistas nesukėlė. Kai kurių genotoksinio ir kancerogeninio hidrochlorotiazido tyrimų rezultatai yra įtartini, tačiau didelė gydymo šiuo medikamentu patirtis rodo, jog jo vartojimo su auglių atsiradimu sieti negalima. Apie toksinį telmisartano, vartojamo kartu su hidrochlorotiazidu, poveikį vaisiui žr. 4.6 skyrių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hidroksipropilceliuliozė
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Manitolis
Megliuminas
Povidonas (K30)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Natrio hidroksidas (E524)
Natrio stearilfumaratas
Sorbitolis (E420)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

OPA/Al/PVC folijos//Aliuminio folijos lizdinės plokštelės: 3 metai
OPA/Al/PE folijos su sausikliu//Aliuminio folijos lizdinės plokštelės: 2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dėžutėje yra 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 arba 100 x 1 tabletės, supakuotos į OPA/Al/PVC folijos//Aliuminio folijos lizdinės plokštelės.
Dėžutėje yra 14 x 1 ir 98 x 1 tabletė, supakuota į OPA/Al/PE folijos su sausikliu//Aliuminio folijos lizdinės plokštelės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Tolucombi 40 mg/12.5 mg tabletės

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 tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. kovo 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. sausio 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 114 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu) ir 294,08 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Dvisluoksnė, abipus išgaubta, ovali tabletė, baltos arba gelsvos spalvos vienoje pusėje ir marmurinės geltonos spalvos kitoje pusėje, tabletės matmenys 18 mm x 9 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės hipertenzijos gydymas.

Tolucombi fiksuotų dozių deriniu (80 mg telmisartano ir 25 mg hidrochlorotiazido) gydomi tie suaugę žmonės, kurių kraujospūdis tinkamai nereguliuoja Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido) arba kurių būklę stabilizavo atskirai vartojami telmisartanas ir hidrochlorotiazidas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Tolucombi reikia vartoti pacientams, kurių kraujospūdis vien telmisartanas tinkamai nereguliuoja. Prieš gydymą šiuo kompleksiniu preparatu kiekvienos veikliosios medžiagos dozė rekomenduojama nustatyti atskirai. Jeigu kliniškai tinka, monoterapiją kompleksiniu preparatu galima keisti iš karto.

- Tolucombi 80 mg/25 mg kartą per parą galima gydyti tuos pacientus, kurių kraujospūdis tinkamai nereguliuoja Tolucombi 80 mg/12,5 mg arba kurių būklę stabilizavo atskirai vartojami telmisartanas ir hidrochlorotiazidas.

Tolucombi tiekiamas ir kitokio stiprumo: 40 mg/12,5 mg bei 80 mg/12,5 mg.

Sutrikusi inkstų funkcija

Gydymo metu rekomenduojama periodiškai tirti tokių ligonių inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Žmonėms, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu, galima

gerti ne daugiau kaip po vieną Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletę per parą. Jeigu yra sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas, Tolucombi tabletėmis gydyti negalima. Žmones, kurių kepenų funkcija pažeista, tiazidais reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Jiems dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Tolucombi nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

Vartojimo metodas

Tolucombi tabletės skirtos vartoti per burną kartą per parą. Tabletę reikia nuryti valgio metu arba nevalgius, užgeriant skysčiu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys).
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Tulžies stazė ir nutekėjimo obstrukcija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.).
- Atspari hipokalemija, hiperkalcemija.

Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min./1,73 m²), Tolucombi negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra tulžies stazė, tulžies nutekėjimo obstrukcija arba sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas, Tolucombi tablečių vartoti negalima, kadangi telmisartanas iš organizmo pašalinamas daugiausiai su tulžimi (žr. 4.3 skyrių). Manoma, jog tokių ligonių organizme vaisto klirensas kepenyse gali būti mažesnis.

Be to, atsargiai medikamentu reikia gydyti pacientus, kurių kepenų funkcija pažeista arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, kadangi net nedidelis skysčių ar elektrolitų pusiausvyros pokytis gali skatinti kepenų komos pasireiškimą. Ligoniu, kurių kepenų funkcija pažeista, gydymo Tolucombi tabletėmis patirties nėra.

Renovaskulinė hipertenzija

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančių preparatų vartojantiems ligoniams, kurių abiejų inkstų (arba vieno, jei funkcionuoja tik vienas inkstas) arterijos susiaurėjusios, yra didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimų rizika.

Inkštų funkcijos sutrikimas, persodintas inkstas

Sunkių inkštų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) sergančių ligonių Tolucombi tabletėmis gydyti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, jomis negydyti. Kadangi lengvu ar vidutinio sunkumo inkštų funkcijos nepakankamumu sergančių žmonių gydymo šiuo medikamentu patirtis yra nedidelė, todėl gydymo metu rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Jeigu inkštų funkcija sutrikusi, gali pasireikšti tiazidinių diuretikų sukeliama azotemija.

Intravaskulinė hipovolemija

Pradėjus Tolucombi tablečių vartoti, ypač išgėrus pirmą dozę, pacientams, kurių organizme dėl didelių diuretikų dozių vartojimo, vėmimo, viduriavimo ar gydymo dieta, kurioje yra mažai druskos, trūksta skysčių ir (arba) natrio, gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Vadinasi, prieš gydymą šiuo medikamentu reikia pašalinti minėtus simptomus ir normalizuoti natrio bei skysčių kiekį organizme.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkštų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkštų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkštų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Kitokia būklė, kurios metu stimuliuojama renino, angiotenzino ir aldosterono sistema

Gydant renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą slopinančiais preparatais pacientus, kurių kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusas ir inkštų funkcija daugiausiai priklauso nuo šios sistemos tonuso, pvz., sergančius sunkiu staziniu širdies nepakankamumu arba inkštų liga, įskaitant arterijų susiaurėjimą, pasireiškėdavo staigi hipotenzija, hiperazotemija, oligurija, retais atvejais – ūminis inkštų nepakankamumas (žr. 4.8 skyrių).

Pirminis aldosteronizmas

Ligoniams, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiantys vaistiniai preparatai antihipertenzinio poveikio paprastai nesukelia, todėl Tolucombi tabletėmis jų gydyti nepatariama.

Aortos arba dviburės angos stenozę, obstrukcinę hipertrofinę kardiomiopatiją

Pacientus, kuriems yra aortos ar dviburės angos stenožė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, Tolucombi tabletėmis, kaip ir kitokiais kraujagysles plečiančiais preparatais, reikia gydyti itin atsargiai.

Poveikis medžiagų apykaitai ir endokrinei sistemai

Gydymas tiazidais gali sutrikdyti gliukozės toleravimą, todėl cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie gydomi insulinu arba kitokiais antidiabetiniais preparatais ir telmisartanu, gali pasireikšti hipoglikemija. Vadinasi, tokiems pacientams reikia matuoti gliukozės kiekį kraujyje, prireikus gali tekti keisti insulino arba kitokių antidiabetinių preparatų dozę. Vartojant tiazidų, gali tapti pastebimas latentinis cukrinis diabetas.

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio bei trigliceridų kiekio padidėjimas kraujyje, tačiau Tolucombi tabletėse esanti hidrochlorotiazido dozė, t. y. 12,5 mg, tokio poveikio arba visai nesukelia, arba jis būna silpnas. Kai kuriems žmonėms tiazidai gali sukelti hiperurikemiją, skatinti podagros pasireiškimą.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Gydant diuretikais, periodiškai (tinkamais intervalais) reikia nustatinėti elektrolitų kiekį kraujo

serume.

Tiazidai, įskaitant hidroclorotiazidą, gali sukelti skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimą (įskaitant hipokalemiją, hiponatremiją ir hipochloreminę alkalozę). Įspėjamieji skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimo simptomai yra burnos džiūvimas, troškulys, astenija, letargija, mieguistumas, neramumas, raumenų skausmas, mėšlungis arba nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija bei skrandžio ir žarnyno veiklos sutrikimas: pykinimas, vėmimas ar kt. (žr. 4.8 skyrių).

- Hipokalemija

Vartojant tiazidinių diuretikų, galima hipokalemija. Jos pasireiškimo galimybę gali mažinti kartu vartojamas telmisartanas. Žmonėms, kuriems yra kepenų cirozė, sustiprėjusi diurezė, kurie per mažai vartoja elektrolitų, vartoja kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH), hiperkaliemijos pasireiškimo rizika yra didesnė (žr. 4.5 skyrių).

- Hiperkalemija

Tolucombi tabletėse esantis angiotenzinui II jautrius receptorius (AT 1) blokuojantis telmisartanas gali sukelti hiperkalemiją. Nors gydymo telmisartanu metu klinikai reikšmingos hiperkalemijos atvejų nebuvo, tačiau jos pasireiškimą skatina šie veiksniai: cukrinis diabetas, inkstų ir (arba) širdies nepakankamumas. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio preparatų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, kartu su Tolucombi tabletėmis reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

- Hiponatremija, hipochloreminė alkalozė

Kad Tolucombi tabletės neleistų pasireikšti diuretikų sukeliama hiponatremijai arba kad ją mažintų, nepastebėta. Atsirandantis chlorido trūkumas kraujyje paprastai būna mažas, jo šalinti dažniausiai nereikia.

- Hiperkalcemija

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl jo kiekis kraujyje protarpiais gali šiek tiek arba vidutiniškai padidėti net tuo atveju, kai apykaita nesutrikusi. Ženkli hiperkalcemija gali būti slaptojo hiperparatiroidizmo požymis. Prieš prieskydinės liaukos funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

- Hipomagnezemia

Tiazidai didina magnio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali sukelti hipomagnezemia (žr. 4.5 skyrių).

Laktozė, sorbitolis ir natriis

Šiame vaistiniame preparate yra laktozės. Pacientams, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės trūkumas ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio medikamento vartoti negalima.

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra 249,08 mg sorbitolio, tai atitinka 5 mg/kg kūno svorio per parą, jei kūno svoris yra 58,8 kg. Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį. Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą. Pacientai, sveriantys 58,8 kg ar mažiau, kuriems yra paveldima fruktozės netolerancija (HFI), neturėtų vartoti šio vaisto.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės

Etniniai skirtumai

Telmisartanas, kaip ir kitokie angiotenzino II receptorių antagonistai, juodaodžiams kraujospūdi mažina pastebimai silpniau negu nejuodaodžiams galbūt todėl, kad hipertenzija sergančių juodaodžių kraujyje renino koncentracija dažniau būna maža.

Kiti veiksniai

Jeigu Tolucombi tabletėmis, kaip ir kitokiais antihipertenziniais preparatais, gydomiems ligoniams, sergantiems išemine kardiopatija arba išemine širdies liga, labai sumažėja kraujospūdis, juos gali ištikti miokardo infarktas arba smegenų insultas.

Visas organizmas

Vartojant hidrochlorotiazido, galima padidėjusio organizmo jautrumo reakcija. Ji gali prasidėti ir tiems pacientams, kuriems jautrumo padidėjimas ar bronchinė astma buvo pasireiškusi anksčiau, ir tiems, kuriems minėtų būklių nėra buvę, tačiau pirmesnės grupės ligoniams ji labiau tikėtina. Tiazidiniai diuretikais, įskaitant hidrochlorotiazidą, gydomiems ligoniams buvo sisteminės raudonosios vilkligės suaktyvėjimo ir pasunkėjimo atvejų.

Tiazidinių diuretikų vartojantiems pacientams buvo padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia gydymo metu, gydymą rekomenduojama nutraukti. Manant, kad gydymą diuretikais atnaujinti būtina, pacientui reikia rekomenduoti apsaugoti saulės ar dirbtinių ultravioletinių spindulių veikiamas vietas.

Skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros, ūminė trumparegystė ir ūminė uždaro kampo glaukoma

Sulfamidais hidrochlorotiazidas gali sukelti idiosinchrazinę reakciją, lemiančią skysčio susikaupimą tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, ūminę trumpalaikę trumparegystę ir ūminę uždaro kampo glaukomą. Simptomai – staigus regos aštrumo sumažėjimas arba akių skausmas, paprastai atsirandantys per kelias valandas arba savaites nuo gydymo pradžios. Negydoma ūminė uždaro kampo glaukoma gali lemti apakimą visam laikui. Svarbiausias gydymas – kuo greičiau nutraukti hidrochlorotiazido vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka nekontroliuojamas, gali reikėti apsvarstyti skubų medikamentinį arba chirurginį gydymą. Rizikos veiksniai ūminei uždaro kampo glaukoms pasireikšti gali būti anksčiau patirta alergija sulfamidui arba penicilinui.

Nemelanominis odo vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau iširti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti Tolucombi vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Litis

Žmonėms, vartojantiems angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitorių ir ličio, laikinai padidėdavo pastarojo medikamento koncentracija kraujo serume, sustiprėdavo toksinis jo poveikis. Retais atvejais ličio sąveika galima ir su angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais (įskaitant Tolucombi). Tiazidai mažina ličio klirensą inkstuose, vadinasi, vartojant Tolucombi tablečių toksinio ličio poveikio galimybė padidėja. Ličio kartu su Tolucombi tabletėmis vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, galintys padidinti kalio išskyrimą iš organizmo arba sukelti hipokalemiją (pvz., kitokie kalį iš organizmo išskiriantys diuretikai, vidurių laisvinamieji preparatai, kortikosteroidai, adrenokortikotropinis hormonas, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska, salicilo rūgštis ir jos dariniai).

Gydant minėtomis medžiagomis ir Tolucombi tabletėmis, patariama sekti kalio kiekį kraujo serume. Minėti vaistai gali stiprinti hidrochlorotiazido sukeltą kalio kiekio mažėjimą kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, galintys padidinti kalio kiekį kraujyje arba sukelti hiperkaliemiją (pvz., AKF inhibitoriai, kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio preparatai, druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, ciklosporinas bei kiti vaistai, pvz., heparino natrio druska).

Minėtais vaistiniais preparatais gydant kartu su Tolucombi tabletėmis, patariama sekti kalio kiekį kraujo plazmoje. Gydymo kitais renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais patirtis rodo, jog vartojant jų kartu su minėtais kalio kiekį kraujyje didinančiais preparatais gali padidėti kalio kiekis kraujo serume, todėl taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikis gali kisti dėl kalio kiekio pokyčio kraujo serume

Kartu su Tolucombi tabletėmis vartojant vaistinių preparatų, kurių poveikis gali kisti dėl kalio kiekio pokyčio kraujo serume (pvz., rusmenės glikozidų, vaistų nuo širdies aritmijos) arba kurie (įskaitant ir kai kuriuos medikamentus nuo širdies aritmijos) gali sukelti polimorfinę skilvelių paroksizminę tachikardiją (hipokalemija jos pasireiškimą skatina), rekomenduojama periodiškai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume ir sekti EKG. Minėtiems vaistiniams preparatams priklauso šios grupės:

- I klasės antiaritminiai preparatai (pvz., chinidinas, hidrochinidinas, disopiramidas);
- III klasės antiaritminiai vaistai (pvz., amiodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas);
- kai kurie vaistai nuo psichozės (pvz., tioridazinas, chlorpromazinas, levomepromazinas, trifluoperazinas, ciamemazinas, sulpiridas, sultopridas, amisulpridas, tiapridas, pimozidas, haloperidolis, droperidolis);
- kiti vaistiniai preparatai (pvz., bepridilis, cisapridas, difemanilis, į veną leidžiamas eritromicinas, halofantrinas, mizolastinas, pentamidinas, sparfloksacinas, terfenadinas, į veną leidžiamas vankomicinas).

Rusmenės glikozidai

Tiazidų sukeliama hipokalemija ir hipomagnezemija skatina rusmenės glikozidų sukeltą aritmijos pasireiškimą (žr. 4.4 skyrių).

Digoksinas

Gydant telmisaratanu ir digoksino deriniu, padidėjo digoksino didžiausios (49%) ir mažiausios (20%) koncentracijos kraujo plazmoje mediana. Pradėjus, koregavus bei nutraukus gydymą telmisartanu, reikia matuoti digoksino kiekį kraujyje, kad jį būtų galima palaikyti terapinės koncentracijos ribose.

Kitokie antihipertenziniai preparatai

Telmisartanas stiprina kitų antihipertenzinių medikamentų sukeltą kraujospūdžio mažėjimą.

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkaliemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Geriamieji vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto, insulinas

Gali reikėti keisti jų dozę (žr. 4.4 skyrių).

Metforminas

Metformino kartu su Tolucombi tabletėmis reikia vartoti atsargiai, kadangi pasireiškus hidrochlorotiazido sukeltamam funkciniam inkstų nepakankamumui gali padidėti pieno rūgšties acidozės pasireiškimo galimybė.

Kolestiraminas, kolestipolio dervos

Anijonais pasikeičiančios dervos gali trikdyti hidrochlorotiazido rezorbciją.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU)

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz., uždegimą slopinanti acetilsalicilo rūgšties dozė, COX-2 inhibitoriai ir neselektyvaus poveikio nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo) gali silpninti diurezinį, natriurezinį ir antihipertenzinį tiazidinių diuretikų bei antihipertenzinį angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcijai gresia pavojus (pvz., dehidruotiems ligoniams, senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi), angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartojimas kartu su ciklooksigenazės inhibitoriais gali lemti tolesnę inkstų funkcijos blogėjimą, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo, kuris paprastai būna laikinas, pasireiškimą. Vadinasi, kartu šiais vaistiniais preparatais reikia gydyti atsargiai, ypač senyvus žmones. Tokiems ligoniams būtina tinkama hidracija, kompleksinio gydymo pradžioje ir periodiškai tolesnio gydymo metu reikia sekti jų inkstų funkciją.

Vieno tyrimo metu telmisartano vartojimas kartu su ramipriliumi lėmė ramiprilio ir ramipriato AUC₀₋₂₄ ir C_{max} padidėjimą 2,5 karto. Klinikinė šio pokyčio reikšmė nežinoma.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., norepinefrinas)

Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų sukiamas poveikis.

Nedepoliarizuojantys griaučių raumenis atpalaiduojantys preparatai (pvz., tubokurarinas)

Hidrochlorotiazidas gali stiprinti jų sukiamą raumenų atsipalaidavimą.

Vaistiniai preparatai nuo podagros (pvz., probenecidas, sulfinpirazonas, alopurinolis)

Hidrochlorotiazidas gali didinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti kartu vartojamų šių rūgščių iš organizmo išskiriančių vaistinių preparatų dozę. Gali prireikti didinti probenecido ir sulfinpirazono dozę. Tiazidai gali didinti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui pasireiškimą dažnį.

Kalcio druskos

Tiazidai, mažindami kalcio išsiskyrimą su šlapimu, gali didinti jo kiekį kraujo serume. Jeigu kalcio preparatų arba kalcį organizme sulaikančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D terapiją) vartoti būtina, reikia sekti kalcio koncentraciją kraujyje, prireikus keisti jų dozę.

Beta adrenoblokatoriai, diazoksidas

Tiazidai gali stiprinti beta adrenoblokatorių ir diazoksido sukiamą hiperglikeminį poveikį.

Anticholinerginiai preparatai (pvz., atropinas, biperidenas)

Slopindami skrandžio ir žarnų motoriką ir lėtindami skrandžio ištuštinimą, šie preparatai gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą.

Amantadinas

Tiazidai gali didinti amantadino sukiamo nepageidaujamo poveikio pasireiškimą riziką.

Citotoksiniai preparatai (pvz., ciklofosfamidai, metotreksatas)

Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali stiprinti jų sukiamą mieloidinio audinio funkcijos slopinimą.

Remiantis farmakokinetinėmis savybėmis, tikėtina, kad hipotenzinį visų antihipertenzinių vaistinių preparatų, įskaitant telmisartaną, poveikį gali stiprinti baklofenas ir amifostinas. Be to, alkoholis, barbitūratai, narkozę sukiantys preparatai bei antidepresantai gali sunkinti ortostatinę hipotenziją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Reikiamų duomenų apie Tolucombi vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Nors kontrolinių epidemiologinių tyrimų duomenų apie angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių keliamą riziką nėra, tačiau ji gali būti tokia pati, kaip ir gydymo kitais šios klasės preparatais metu. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę. Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo angiotenzinui II jautrių receptorių blokatorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo metu, ypač pirmuoju trimestru, patirtis yra ribota. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai. Hydrochlorotiazido prasiskverbia per placentą. Remiantis hydrochlorotiazido farmakologinio veikimo mechanizmu, vartojimas antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestru gali daryti žalą vaisiaus ir placentos kraujotakai bei vaisiui ir naujagimiui sukelti poveikį, pvz., geltą, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą ir trombocitopeniją. Nėščiąjų edemai, nėščiąjų hipertenzijai ar priešeklampsijai gydyti hydrochlorotiazido vartoti negalima, kadangi gresia plazmos tūrio sumažėjimas ir placentos hipoperfuzija, o palankus poveikis ligos eigai nepasireiškia.

Nėščių moterų pirminę hipertenziją hydrochlorotiazidu gydyti negalima, išskyrus retas aplinkybes, kuriomis kitokio gydymo taikyti negalima.

Žindymas

Kadangi informacijos apie Tolucombi vartojimą žindymo laikotarpiu nėra, žindyvių Tolucombi gydyti nerekomenduojama. Žindymo laikotarpiu verčiau gydyti kitokiu būdu, kurio saugumas geriau ištirtas, ypač moteris, maitinančias naujagimius arba prieš laiką gimusius kūdikius.

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria su moters pienu. Didelės tiazidų dozės, sukeliančios stiprią diurezę, gali slopinti pieno gamybą. Žindymo laikotarpiu Tolucombi vartoti nerekomenduojama. Jeigu Tolucombi gydoma žindymo laikotarpiu, reikia vartoti kuo galima mažesnę jo dozę.

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu telmisartano ir hydrochlorotiazido poveikio vyriškos ar moteriškos lyties gyvūnų vaisingumui nepastebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tolucombi gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Tolucombi, retkarčiais gali pasireikšti svaigulys arba mieguistumas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo santrauka

Dažniausiai pasitaikanti nepageidaujama reakcija yra svaigulys. Retai (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) gali pasireikšti sunki angioneurozinė edema.

Telmisartano/hidrochlorotiazido 80 mg/25 mg ar telmisartano/hidrochlorotiazido 80 mg/12,5 mg bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis ir pobūdis buvo panašūs. Nepageidaujamų reakcijų priklausomumas nuo dozės nenustatinėtas. Nuo lyties, amžiaus ir rasės jis nepriklausė.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios telmisartano ir hidrochlorotiazido vartojantiems pacientams pasireiškė dažniau ($p \leq 0,05$) negu vartojantiems placebo, išvardytas toliau. Gydant Tolucombi tabletėmis, gali pasireikšti ir kiekvienos veikliosios jų medžiagos sukeltos nepageidaujamos reakcijos, nors klinikinių tyrimų metu kompleksinis preparatas jų nesukėlė.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos	
Reti	Bronchitas, faringitas, sinusitas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Reti	Sisteminės raudonosios vilkligės pasunkėjimas arba suaktyvėjimas ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Nedažni	Hipokalemija
Reti	Hiperurikemija, hiponatremija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni	Nerimas
Reti	Depresija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Svaigulys
Nedažni	Sinkopė, parestezija
Reti	Nemiga, miego sutrikimas
Akių sutrikimai	
Reti	Regos sutrikimas, daiktų matymas lyg per miglą
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai	
Nedažni	Tachikardija, aritmija
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni	Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dispneja
Reti	Kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
Virškinimo trakto sutrikimai	
Nedažni	Viduriavimas, burnos džiūvimas, pilvo pūtimas
Reti	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, vėmimas, gastritas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Reti	Nenormali kepenų funkcija/kepenų funkcijos sutrikimas ²
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	

Reti	Angioneurozinė edema (taip pat ir mirtina), eritema, niežėjimas, išbėrimas, hiperhidrozė, dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažni	Nugaros skausmas, raumenų spazmai, mialgija
Reti	Artralgija, mėšlungis, galūnių skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažni	Erekcijos disfunkcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nedažni	Krūtinės skausmas
Reti	Į gripą panaši liga, skausmas
Tyrimai	
Nedažni	Šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje
Reti	Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje, kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje

1: Remiantis stebėsenos, vaistiniam preparatui patekus į rinką, duomenimis

2: Papildomą apibūdinimą žr. poskyrį „*Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*“

Papildoma informacija apie veikliąsias medžiagas

Vartojant Tolucombi tablečių, galimos kiekvienai veikliajai medžiagai būdingos nepageidaujamos reakcijos, nors klinikinių tyrimų metu jos ir nepasireiškė.

Telmisartanas

Nepageidaujamų telmisartano reakcijų dažnis yra panašus į placebo.

Kontrolinių tyrimų metu bendras telmisartano sukeliamų nepageidaujamų reakcijų dažnis (41,4%) paprastai buvo panašus į placebo sukeliama (43,9 %). Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, visų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios telmisartanu gydomiems pacientams, sergantiems hipertenzija, arba 50 metų ar vyresniems pacientams, kuriems buvo didelė širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika.

Infekcijos ir infestacijos

Nedažni Infekcinė viršutinių kvėpavimo takų liga, infekcinė šlapimo organų liga, įskaitant cistitą

Reti Sepsis, įskaitant mirtiną³

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni Anemija

Reti Eozinofilija, trombocitopenija

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti Jautrumo padidėjimas, anafilaksinės reakcijos

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni Hiperkalemija

Reti Hipoglikemija (sergantiems cukriniu diabetu)

Širdies sutrikimai

Nedažni Bradikardija

Nervų sistemos sutrikimai

Reti Somnolencija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni Kosulys

Labai reti Intersticinė plaučių liga³

Virškinimo trakto sutrikimai

Reti Nėmalonus pojūtis skrandyje

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Reti Egzema, vaistų sukeltas bėrimas, toksinis odos išbėrimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Reti Artrozė, sausgyslių skausmas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažni	Inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni	Astenija
Tyrimai	Reti	Hemoglobino kiekio sumažėjimas

3: Papildomą apibūdinimą žr. poskyrį „*Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*“

Hidrochlorotiazidas

Hidrochlorotiazidas gali sukelti arba padidinti hipovolemiją, todėl galimas elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas ir kurios atsirado pacientams, gydomiems vien hidrochlorotiazidu, išvardyti toliau.

Infekcijos ir infestacijos	Dažnis nežinomas	Sialadenitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnis nežinomas	Nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Reti	Trombocitopenija (kartais su purpura)
	Dažnis nežinomas	Aplazinė anemija, hemolizinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos nepakankamumas, leukopenija, neutropenija, agranulocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Anafilaksinė reakcija, jautrumo padidėjimas
Endokrininiai sutrikimai	Dažnis nežinomas	Nepakankama cukrinio diabeto kontrolė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni	Hipomagnezemija
	Reti	Hiperkalcemija
	Labai reti	Hipochloreminė alkalozė
	Dažnis nežinomas	Anoreksija, apetito sumažėjimas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija
Psichikos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Neramumas
Nervų sistemos sutrikimai	Reti	Galvos skausmas
	Dažnis nežinomas	Galvos sukimasis
Akių sutrikimai	Dažnis nežinomas	Ksantopsija, skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros, ūminė trumparegystė, ūminė uždaro kampo glaukoma
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnis nežinomas	Nekrozuojantis vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai reti	Ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Pykinimas
	Dažnis nežinomas	Pankreatitas, nemalonus pojūtis skrandyje
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Hepatoceliulinė gelta, cholestazinė gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	I vilkligę panašus sindromas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos, odos kraujagyslių uždegimas, toksinė epidermio

		nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Bendrojo pobūdžio silpnumas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Intersticinis nefritas, inkstų funkcijos sutrikimas, glikozurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnis nežinomas	Pireksija
Tyrimai	Dažnis nežinomas	Trigliceridų kiekio padidėjimas kraujyje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nenormali kepenų funkcija (kepenų sutrikimas)

Telmisartanu gydant po to, kai jis pateko į rinką, daugumas nenormalios kepenų funkcijos (kepenų sutrikimo) atvejų pasitaikė pacientams japonams. Pacientams japonams šios nepageidaujamos reakcijos yra labiau tikėtinos.

Sepsis

PROFESS tyrimo metu telmisartanu, palyginti su placebo, gydytiems pacientams sepsio dažnis buvo didesnis. Reiškinyms gali būti atsitiktinis arba priklausomas nuo šiuo metu nežinomo mechanizmo (žr. 5.1 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką, buvo intersticinės plaučių ligos, laikinai susijusios su telmisartano vartojimu, atvejų, tačiau priežastinis ryšys nebuvo iširtas.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie telmisartano perdozavimą žmonėms yra maža. Kiek hemodialize galima iš organizmo pašalinti hidrochlorotiazido, neištirta.

Simptomai

Ryškiausi telmisartano perdozavimo simptomai buvo hipotenzija ir tachikardija. Buvo ir bradikardijos, galvos svaigimo, vėmimo, kreatinino kiekio padidėjimo kraujo serume bei ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo atvejų. Hidrochlorotiazido perdozavimas būna susijęs su elektrolitų kiekio sumažėjimu (hipokalemija, hipochloremija) ir hipovolemija, kadangi labai sustiprėja diurezė. Dažniausi perdozavimo simptomai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokalemijos gali pasireikšti raumenų spazmai ir (arba) pasunkėti kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar tam tikrų antiaritminių vaistinių preparatų sukeliama aritmija.

Gydymas

Hemodialize telmisartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Apsinuodijusį pacientą būtina atidžiai prižiūrėti. Reikalingas simptominis ir palaikomasis gydymas. Jis priklauso nuo apsinuodijimo laiko ir pasireiškusių simptomų sunkumo. Pradžioje patariama išplauti skrandį arba (ir) sukelti vėmimą. Galima duoti gerti aktyvintos anglies. Būtina dažnai nustatinti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir nedelsiant gydyti druskų bei kraujo kiekį papildančiais skysčiais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Renino ir angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai; angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ATC kodas – C09DA07.

Tolucombi tabletėse yra angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriaus telmisartano ir tiazidinio diuretikio hidrochlorotiazido. Vartojamos kartu minėtos medžiagos sukelia adityvų antihipertenzinį poveikį: kraujospūdis mažėja daugiau negu vartojant atskirai. Geriant terapinę Tolucombi tablečių dozę 1 kartą per parą, kraujospūdis mažėja veiksmingai ir vienodai.

Veikimo mechanizmas

Telmisartanas yra specifinis angiotenzinui II jautrių AT 1 receptorių antagonistas. Jis veiklus išgertas. Preparatas, konkuruodamas su angiotenzinu II, neleidžia jam prisijungti daugiausiai prie AT 1 receptorių. Nuo jų dirginimo priklauso angiotenzino II sukiamas poveikis. Dalinio agonistinio poveikio AT 1 receptoriams telmisartanas nesukelia. Prie šių receptorių jis jungiasi selektyviai ir ilgam. Kitos rūšies receptorių, įskaitant ir AT 2 bei kitokius mažiau identifikuotus angiotenzininius receptorių, preparatas neblokuoja. Kokia minėtų receptorių funkcija ir koks galimas poveikis, jeigu juos per daug stimuliuoja angiotenzinas II (jo kiekis veikiant telmisartanui padidėja), nežinoma. Telmisartanas mažina aldosterono koncentraciją kraujo plazmoje. Plazmoje esančio renino aktyvumo vaistas neslopina, jonų srovės kanalų neblokuoja. Kadangi angiotenziną konvertuojančių fermentų (kininazės II), ardančių ir bradikininą, telmisartanas neslopina, todėl bradikinino sukeliama nepageidaujamo poveikio neturėtų stiprinti. Sveikiems savanoriams 80 mg telmisartano dozė beveik visiškai blokavo angiotenzino II sukiamą kraujospūdžio padidėjimą. Šis poveikis išsilaikė ilgiau negu 24 val., o pastebimas buvo net 48 val.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Kokiu būdu tiazidiniai diuretikai mažina kraujospūdį, galutinai neištirta. Tiazidai veikia inkstų kanalėliuose elektrolitų reabsorbcijos mechanizmus, tiesiogiai didindami maždaug ekvivalentišku kiekiu natrio ir chlorido išsiskyrimą iš organizmo. Dėl diuretinio hidrochlorotiazido poveikio sumažėja kraujo plazmos tūris, padidėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, vadinasi, ir kalio bei vandenilio karbonato išsiskyrimas su šlapimu, dėl to kalio kiekis kraujo serume sumažėja. Kartu su hidrochlorotiazidu vartojamas telmisartanas blokuoja renino- angiotenzino-aldosterono sistemą, todėl mažėja diuretikos sukeliamas kalio išsiskyrimas iš organizmo. Išgėrus hidrochlorotiazido, diuretinis poveikis pasireiškia per 2 val., stipriausias būna po 4 val., trunka apytiksliai 6-12 val.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pirminės hipertenzijos gydymas

Išgėrus pirmą telmisartano dozę, antihipertenzinis poveikis palapsniui pasireiškia per 3 val. Labiausiai kraujospūdis sumažėja po 4 - 8 gydymo savaičių. Preparato vartojant ilgai, poveikis išlieka. Matuojant kraujospūdį ambulatorijoje gydomiems pacientams, nustatyta, jog vienkartinės dozės sukeltas antihipertenzinis poveikis visuomet išlieka ilgiau negu 24 val., įskaitant ir paskutines 4 val. prieš kitos dozės vartojimą. Tai patvirtina ir kontrolinių tyrimų (vaisto poveikis lygintas su placebo poveikiu, kraujospūdis matuotas prieš kitos dozės vartojimą ir tada, kai poveikis jam būna stipriausias), rezultatai: vartojant tiek 40 mg, tiek 80 mg telmisartano dozę, mažiausia koncentracija kraujo plazmoje buvo didesnė negu 80 % didžiausios.

Telmisartanas mažina ir sistolinį, ir diastolinį hipertenzija sergančių ligonių kraujospūdį, tačiau pulso dažnio nekeičia. Klinikiniais tyrimais, kurių metu vaistinio preparato poveikis lygintas su amlodipino, atenololio, enalaprilio, hidrochlorotiazido ir lizinoprilio, nustatyta, jog telmisartano veiksmingumas yra toks pat, kaip ir kitų grupių antihipertenzinių preparatų.

Dvigubai aklu būdu atliekamo kontrolinio tyrimo (jo metu veiksmingumas nustatinėtas 687

pacientams) metu pacientams, kurie į 80 mg/12,5 mg derinio dozę nereagavo, gydytiems 80 mg/25 mg derinio doze, palyginti su toliau vartojusiais 80 mg/12,5 mg derinio dozę, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo atitinkamai 2,7 mmHg ir 1,6 mmHg (skirtumas: vidutinės reikšmės pokytis, palyginti su baziniu). Tolesniu tyrimo metu pacientams, vartojusiems 80 mg/25 mg derinio dozę, kraujospūdis dar mažėjo (iš viso sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo atitinkamai 11,5 mmHg ir 9,9 mmHg).

Fiksuoto 80 mg telmisartano ir 25 mg hidrochlorotiazido derinio naudą paremia ir bendra dviejų panašių 8 savaitės trukmės dvigubai aklų būdu atliktų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenų analizė, rodanti, kad gydant valsartano ir hidrochlorotiazido 160 mg/25 mg deriniu (jo metu veiksmingumas nustatinėtas 2121 pacientams), sistolinis ir diastolinis kraujospūdis mažėjo reikšmingai daugiau, t. y. atitinkamai 2,2 mmHg ir 1,2 mmHg (skirtumas: vidutinės reikšmės pokytis, palyginti su baziniu).

Staigiai nutraukus telmisartano vartojimą, kraujospūdis palaipsniui per kelias dienas tampa toks, koks buvo prieš gydymą, atoveiksmio hipertenzija nepasireiškia. Klinikinių tyrimų metu telmisartano vartojantiems pacientams sausas kosulys pasireiškė daug rečiau negu žmonėms, vartojantiems angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitorių (minėtų vaistų poveikis lygintas tiesiogiai).

Širdies ir kraujagyslių sutrikimų profilaktika

Tyrimo ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) metu buvo lygintas telmisartano, ramiprilio bei telmisartano ir ramiprilio derinio poveikis širdies ir kraujagyslių pasekmėms 25620 pacientų (55 metų arba vyresnių), kuriems anksčiau diagnozuota išeminė širdies liga, smegenų insultas, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, periferinių arterijų liga arba 2 tipo cukrinis diabetas, susijęs su galutinės organų pažeidimo požymiais (pvz., retinopatija, kairiojo širdies skilvelio hipertrofija, makroalbuminurija arba mikroalbuminurija), ir kurie priklauso populiacijai, kuriai yra širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika.

Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į 3 grupes, kurios buvo gydytos arba 80 mg telmisartano doze (n = 8542), arba 10 mg ramiprilio doze (n = 8576), arba 80 mg telmisartano ir 10 mg ramiprilio dozių deriniu (n = 8502). Vidutinis tiriamųjų stebėjimo laikas buvo 4,5 metų.

Telmisartano poveikis sudėtinės pirminės vertinamosios baigties – mirties nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo – dažnio mažinimui buvo panašus į ramiprilio. Pirminės vertinamosios baigties dažnis pacientams, gydytiems telmisartanu (16,7%) ar ramiprilium (16,5%) buvo panašus. Telmisartano, palyginti su ramiprilium, rizikos santykis buvo 1,01 (97,5% PI: 0,93-1,1; p (*non-inferiority*) = 0,0019, kai riba 1,13). Telmisartanu ar ramiprilium gydytų pacientų mirtingumo nuo visų priežasčių dažnis buvo atitinkamai 11,6% ir 11,8%.

Nustatyta, kad telmisartano veiksmingumas yra panašus į ramiprilio, atsižvelgiant į iš anksto tiksliai apibrėžtą antrinę vertinamąją baigtį, t. y. mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto dažnį [0,99 (97,5% PI: 0,9-1,08; p (*non-inferiority*) = 0,0004), kuri lyginamojo tyrimo HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kuriuo buvo lygintas ramiprilio ir placebo poveikis, metu buvo pirminė vertinamoji baigtis.

Atsitiktinių imčių tyrimo TRANSCEND, kuriame dalyvavo AKF inhibitorių netoleruojantys pacientai, kurių įtraukimo į tyrimą kriterijai kitais atžvilgiais buvo panašūs į įtraukimo į tyrimą ONTARGET kriterijus, metu 80 mg telmisartano dozės (n = 2954) poveikis buvo lygintas su placebo poveikiu (n = 2972), kai vienu ar kitu vaistiniu preparatu buvo papildytas jau taikomas įprastinis gydymas. Vidutinė tiriamųjų stebėjimo trukmė buvo 4 metai ir 8 mėnesiai. Sudėtinės pirminės vertinamosios baigties (mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar guldymo į ligoninę dėl širdies nepakankamumo) dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė (telmisartanu gydytiems pacientams jis buvo 15,7%, vartojusiems placebo – 17%, rizikos santykis: 0,92 (95% PI: 0,81–1,05; p = 0,22). Įrodyta gydymo telmisartanu, palyginti su placebo, nauda, atsižvelgiant į iš anksto tiksliai apibrėžtą sudėtinę antrinę vertinamąją baigtį, t. y. mirties dėl širdies ir kraujagyslių

sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto dažnį [0,87 (95% PI: 0,76–1; p = 0,048). Naudos mirštamumui dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų įrodymų negauta (rizikos santykis: 1,03; 95% PI: 0,85–1,24).

Telmisartanu, palyginti ramiprilu, gydytiems pacientams kosulys ir angioneurozinė edema pasireiškė rečiau, o hipotenzija dažniau.

Gydymas telmisartano ir ramiprilio deriniu nebuvo naudingesnis už gydymą vien telmisartanu arba vien ramiprilu. Gydant deriniu, mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų bei mirtingumas nuo visų priežasčių kiekio atžvilgiu buvo didesni, be to, reikšmingai didesnis buvo hiperkalemijos, inkstų nepakankamumo, hipotenzijos ir apalpimo (sinkopės) dažnis. Vadinasi, minėtos populiacijos pacientus gydyti telmisartano ir ramiprilio deriniu nerekomenduojama.

Tyrimo „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*“ (PROFESS), kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni pacientai, neseniai patyrę smegenų insultą, metu telmisartanu gydomiems tiriamiesiems sepsis pasireiškė dažniau, negu vartojusiems placebo, atitinkamai 0,7% ir 0,49% [RS: 1,43 (95% PI: 1 – 2,06)]. Mirtino sepsio dažnis telmisartanu gydomiems pacientams buvo didesnis, negu vartojantiems placebo, atitinkamai 0,33% ir 0,16% [RS:2,07 (95% PI: 1,14 – 3,76)]. Pastebėtas sepsio pasireiškimo dažnio padidėjimas, susijęs su telmisartano vartojimu, galėjo būti arba atsitiktinis, arba priklausomas nuo kol kas nežinomų mechanizmų.

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. Daugiausia informacijos žr. skyriuje „Širdies ir kraujagyslių sutrikimų profilaktika“ VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama iširti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, jog ilgai vartojamas hidrochlorotiazidas sumažina širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis sergančių žmonių ligotumo ir mirštamumo riziką.

Kokį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis sergančių ligonių ligotumui ir mirštamumui daro telmisartano ir hidrochlorotiazido fiksuotų dozių derinys, nežinoma.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako

ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustatčius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0-4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Telmisartanas ir hidrochlorotiazidas sveikų žmonių organizme vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Telmisartanas. Telmisartano išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) atsiranda po 0,5 - 1,5 val. Absoliutus biologinis 40 mg arba 160 mg dozės prieinamumas yra atitinkamai 42 % ir 58 %. Maistas biologinį prieinamumą šiek tiek mažina: 40 mg dozės plotas po koncentracijos kreive (AUC) sumažėja maždaug 6 %, 160 mg dozės – maždaug 19 %. Praėjus 3 val. po telmisartano pavartojimo, koncentracija kraujo plazmoje būna vienoda ir tuo atveju, kai jo geriama valgio metu, ir tuo atveju, kai geriama nevalgus. Vartojant kartotines dozes, pastebimai telmisartano kraujo plazmoje nesikaupia.

Hidrochlorotiazidas. Tolucombi tabletę išgėrus, hidrochlorotiazido C_{max} atsiranda maždaug po 1 – 3 val. Remiantis pro inkstus išsiskiriančiu medikamento kiekiu, galima daryti išvadą, jog absoliutus biologinis jo prieinamumas yra maždaug 60 %.

Pasiskirstymas

Telmisartanas. Daugiau nei 99,5 % telmisartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, daugiausia alfa-1 rūgščiųjų glikoproteinų. Tariamasis pasiskirstymo tūris yra apie 500 l, vadinasi, vaistas jungiasi ir prie organizmo audinių.

Hidrochlorotiazido prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 %, jo pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Biotransformacija

Telmisartanas metabolizuojamas konjugacijos būdu į neveiklų metabolitą acilgliukuronidą, kuris yra vienintelis žmogaus organizme identifikuotas metabolitas. Po vienos žymėto (^{14}C) telmisartano dozės pavartojimo su gliukuronidu būna susiję maždaug 11 % viso kraujo plazmoje esančio radioaktyvumo. Citochromo P 450 izofermentai telmisartano metabolizme nedalyvauja.

Hidrochlorotiazidas žmogaus organizme nemetabolizuojamas.

Eliminacija

Telmisartanas. Didžioji išgertos arba į veną suleistos žymėto (^{14}C) telmisartano dozės dalis (>97%) eliminuojama su tulžimi ir išmatomis. Su šlapimu išsiskiria labai maža dozės dalis. Bendras išgerto telmisartano klirensas kraujo plazmoje yra >1500 ml/min., pusinės eliminacijos laikas – > 20 val.

Hidrochlorotiazidas beveik visas iš organizmo išsiskiria nepakitęs su šlapimu. Per 48 valandas eliminuojama maždaug 60% išgertos dozės. Medikamento klirensas inkstuose yra maždaug 250 – 300 ml/min. Hidrochlorotiazido galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 10 – 15 val.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Telmisartanas. Per burną vartojamo telmisartano farmakokinetikos pobūdis 20-160 mg dozių intervale nėra tiesinio pobūdžio: didinant dozę, koncentracijos kraujo plazmoje (C_{max} ir AUC) didėja daugiau negu proporcingai dozei.

Hidrochlorotiazido farmakokinetikos pobūdis yra tiesinis.

Senyvi žmonės

Pagyvenusių žmonių organizme vaisto farmakokinetika yra tokia pat kaip jaunesnių nei 65 metų.

Lytis

Moterų kraujo plazmoje telmisartano koncentracija paprastai būna 2 - 3 kartus didesnė negu vyrų. Klinikinių tyrimų metu moterims padidėjusio kraujospūdžio stipriau vaistinis preparatas nemažino, ortostatinės hipotenzijos joms dažniau nesukėlė. Moterims dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido koncentracija moterų kraujo plazmoje rodė tendenciją būti didesnė negu vyrų. Manoma, jog tai klinikai nėra reikšminga.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Išsiskyrimas pro inkstus telmisartano klirensui įtakos nedaro. Tyrimų su pacientais, kuriems yra silpnas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 30 – 60 ml/min., vidutinis – maždaug 50 ml/min.), rezultatai rodo, jog žmonėms, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, telmisartano dozės keisti nereikia. Dialize šio medikamento iš kraujo pašalinti neįmanoma. Ligonių, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme hidrochlorotiazido eliminacija yra lėtesnė. Tyrimų metu pacientų, kurių vidutinis kreatinino klirensas buvo 90 ml/min., organizme pusinė hidrochlorotiazido eliminacija truko ilgiau. Jeigu inkstai nefunkcionuoja, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 34 val.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimais nustatyta, jog ligonių, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme absoliutus biologinis telmisartano praeinamumas padidėja ir būna beveik 100 %, tačiau pusinės eliminacijos laikas nekinta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Jokių papildomų ikiklinikinių tyrimų su 80 mg/25 mg fiksuotos dozės derinio preparatu neatlikta.

Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir šunims, kurių kraujospūdis buvo normalus, kartu vartojamos telmisartano ir hidrochlorotiazido dozės, nuo kurių medikamentų ekspozicija gyvūnų organizme buvo maždaug tokia pat kaip žmonių, vartojančių terapinę dozę, kitokio poveikio, nei būdingo kiekvienai veikliajai medžiagai, nepasireiškė. Toksinio poveikio tyrimų duomenys žmogui, vartojančiam terapinę dozę, nėra reikšmingi.

Toksinio poveikio simptomai buvo tokie pat, kokius ikiklinikinių tyrimų metu sukeldavo angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriai ir angiotenzinui jautrių receptorių blokatoriai: atsirado eritrocitų parametrų pokyčių (sumažėjo jų kiekis, hemoglobino koncentracija bei hematokrito rodmenys), pakito inkstų kraujotaka (kraujyje padidėjo karbamido azoto ir kreatinino kiekis), padidėjo renino aktyvumas kraujo plazmoje, atsirado arti glomerulų esančių ląstelių hipertrofija (hiperplazija) ir skrandžio gleivinės pažeidimas. Skrandis mažiau pažeidžiamas arba visai nepažeidžiamas, jeigu gyvūnai laikomi grupėmis ir jiems duodama gerti natrio chlorido tirpalo. Vaistinis preparatas išplėtė šunų inkstų kanalėlius, sukėlė jų atrofiją. Manoma, jog toks poveikis priklauso nuo farmakologinio telmisartano aktyvumo.

Aiškių teratogeninio poveikio įrodymų nėra, tačiau toksinės telmisartano dozės darė poveikį postnataliniam jauniklių vystimuisi, pavyzdžiui, mažino jų kūno svorį ir uždelė atsimerkimą. Tyrimų *in vitro* metu mutageninio ar reikšmingo klastogeninio telmisartano poveikio nepastebėta. Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio vaistas nesukėlė. Kai kurių genotoksinio ir kancerogeninio hidrochlorotiazido tyrimų rezultatai yra įtartini, tačiau didelė gydymo šiuo medikamentu patirtis rodo, jog jo vartojimo su auglių atsiradimu sieti negalima. Apie toksinį telmisartano, vartojamo kartu su hidrochlorotiazidu, poveikį vaisiui žr. 4.6 skyrių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hidroksipropilceliuliozė
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Manitolis
Megliuminas

Povidonas (K30)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Natrio hidroksidas (E524)
Natrio stearilfumaratas
Sorbitolis (E420)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

OPA/Al/PVC folijos//Aliuminio folijos lizdinės plokštelės: 3 metai
OPA/Al/PE folijos su sausikliu//Aliuminio folijos lizdinės plokštelės: 2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dėžutėje yra 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 arba 100 x 1 tabletės, supakuotos į OPA/Al/PVC folijos//Aliuminio folijos lizdinės plokštelės.
Dėžutėje yra 14 x 1 ir 98 x 1 tabletė, supakuota į OPA/Al/PE folijos su sausikliu//Aliuminio folijos lizdinės plokštelės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. kovo 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. sausio 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

Atnaujintas RVP teikiamas iki CHMP nustatyto laikotarpio.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletės
telmisartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tabletėse yra laktozės monohidrato ir sorbitolio (E420).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė.

OPA/Al/PVC folijos//Aliuminio folijos lizdinė plokštelė

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

OPA/Al/PE folijos su sausikliu//Aliuminio folijos lizdinė plokštelė

14 x 1 tabletė
98 x 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŪYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletės
telmisartanas/hidrochlorotiazidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Tik 7 tablečių lizdinė plokštelė

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletės
telmisartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tabletėse yra laktozės monohidrato ir sorbitolio (E420).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė.

OPA/Al/PVC folijos//Aliuminio folijos lizdinė plokštelė

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

OPA/Al/PE folijos su sausikliu//Aliuminio folijos lizdinė plokštelė

14 x 1 tabletė
98 x 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŪYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletės
telmisartanas/hidrochlorotiazidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Tik 7 tablečių lizdinė plokštelė

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletės
telmisartanas/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tabletėse yra laktozės monohidrato ir sorbitolio (E420).
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė.

OPA/Al/PVC folijos//Aliuminio folijos lizdinė plokštelė

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

OPA/Al/PE folijos su sausikliu//Aliuminio folijos lizdinė plokštelė

14 x 1 tabletė
98 x 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŪYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletės
telmisartanas/hidrochlorotiazidas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Tik 7 tablečių lizdinė plokštelė

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletės

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletės

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletės

telmisartanas/hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tolucombi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tolucombi
3. Kaip vartoti Tolucombi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tolucombi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tolucombi ir kam jis vartojamas

Tolucombi yra dviejų veikliųjų medžiagų: telmisartano ir hidrochlorotiazido, derinys. Abi šios medžiagos padeda kontroliuoti didelio kraujospūdžio ligą.

- Telmisartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzinui II jautrių receptorių blokatoriais, grupei. Angiotenzinas II yra organizmo gaminama medžiaga. Ji sutraukia kraujagysles, todėl padidėja kraujo spaudimas. Telmisartanas blokuoja angiotenzino II sukiamą poveikį, todėl lygieji kraujagyslių raumenys atsipalaiduoja, kraujospūdis mažėja.
- Hidrochlorotiazidas priklauso vaistų, vadinamų tiazidiniai diuretikais, grupei. Jie didina šlapimo išsiskyrimą, todėl mažinamas kraujospūdis.

Jeigu didelio kraujospūdžio liga negydoma, gali atsirasti kai kurių organų, pvz., širdies, inkstų, smegenų, akių, kraujagyslių pažeidimas, dėl kurio kartais galimas širdies priepuolis, širdies ar inkstų funkcijos nepakankamumas, smegenų insultas arba apakimas. Kol organų funkcija nepažeista, paprastai didelio kraujospūdžio ligos simptomų nebūna. Vadinasi, kraujospūdį būtina reguliariai matuoti, kad būtų galima nustatyti, ar nėra padidėjęs.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) gydoma suaugusių žmonių didelio kraujospūdžio liga (pirminė hipertenzija) tuo atveju, jeigu gydymo vien telmisartanu metu kraujospūdis kontroliuojamas nepakankamai.

Tolucombi (80 mg/25 mg) gydoma suaugusių žmonių didelio kraujospūdžio liga (pirminė hipertenzija) tuo atveju, kai kraujospūdžio tinkamai nereguliuoja Tolucombi 80 mg/12,5 mg arba kurių būklę stabilizavo atskirais vaistais kartu vartojami telmisartanas ir hidrochlorotiazidas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tolucombi

Tolucombi vartoti negalima

- jeigu yra alergija telmisartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu yra alergija hidrochlorotiazidui arba bet kuriam kitam vaistiniam preparatui, kuris yra sulfamidų darinys;
- jeigu yra didesnis negu 3 mėn. nėštumas (ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Tolucombi taip pat geriau nevartoti - žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu yra sunkus kepenų sutrikimas, pvz., tulžies stazė ar obstrukcija (tulžies ištekėjimo iš kepenų ir tulžies pūslės trukdymas) arba bet kokia kita sunki kepenų liga;
- jeigu Jūs sergate sunkia inkstų liga;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jūsų kraujyje yra mažas kalio arba didelis kalcio kiekis, kuris gydymo metu nėra normalizuojamas;
- jeigu Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Jeigu kuri nors iš minėtų būklių Jums yra, pasakykite gydytojui arba vaistininkui prieš Tolucombi vartojimą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu yra arba anksčiau buvo kuri nors iš toliau išvardytų būklių ar ligų, prieš vartojant Tolucombi pasakykite savo gydytojui.

- Mažas kraujospūdis (hipotenzija), kuris tikriausiai pasireiškia dėl to, kad Jums yra dehidracija (netekote daug vandens) arba druskų trūkumas, atsiradęs dėl gydymo diuretikais (šlapimo išskyrimą didinančiomis tabletėmis), mažo druskos kiekio maiste, viduriavimo, vėmimo arba hemodializės.
- Inkstų liga arba persodintas inkstas.
- Inkstų arterijos stenoze (vieną arba abu inkstus krauju aprūpinančių kraujagyslių susiaurėjimas).
- Kepenų liga.
- Širdies veiklos sutrikimas.
- Cukrinis diabetas.
- Podagra.
- Padidėjęs aldosterono kiekis (vandens ir druskos susilaikymas organizme, susijęs su įvairių mineralinių medžiagų pusiausvyros kraujyje sutrikimu).
- Sisteminė raudonoji vilkligė (ji vadinama ir vilklige arba SRV), t. y. liga, kurios metu organizmą puola nuosava imuninė sistema.
- Veiklioji medžiaga hidrochlorotiazidas gali sukelti neįprastą reakciją, lemiančią regos susilpnėjimą ir akių skausmą. Tai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir skleros) arba akispūdžio padidėjimo simptomai ir jų gali atsirasti per kelias valandas arba savaites nuo Tolucombi vartojimo pradžios. Tai gali lemti regėjimo sutrikimą visam laikui, jeigu negydoma.
- Jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas odos vėžys arba gydymo laikotarpiu ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami Tolucombi saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių.
- Jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus Tolucombi Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Tolucombi, jei vartojate:

- digoksino.
- kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite pasakyti gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu Tolucombi vartoti nerekomenduojama. Jeigu nėščia esate daugiau negu tris mėnesius,

Tolucombi vartoti draudžiama, nes vėlyvučiu nėštumo laikotarpiu vartojamas šis vaistas gali sukelti sunkią Jūsų vaisiaus pažeidimą (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Vartojant hidrochlorotiazido, gali sutrikti elektrolitų pusiausvyra. Charakteringi skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimo simptomai yra burnos džiūvimas, silpnumas, letargija, apsnūdimas, neramumas, raumenų skausmas arba mėšlungis, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, raumenų nuovargis ir pernelyg dažnas (dažnesnis negu 100 susitraukimų per minutę) širdies ritmas. Jeigu kuris nors iš minėtų simptomų pasireiškia, pasakykite gydytojui.

Gydytojui turite pasakyti ir tuo atveju, jeigu padidėja odos jautrumas šviesai ir dėl to dažniau, negu paprastai, atsiranda nudegimo nuo saulės simptomų (pvz., paraudimas, niežulys, patinimas, pūslės).

Prieš operaciją arba anesteziją reikia pasakyti gydytojui apie Tolucombi vartojimą.

Juodaodžiams Tolucombi kraujospūdį gali mažinti silpniau.

Jūsų gydytojas gali reguliariai iširti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Tolucombi vartoti negalima“.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Tolucombi vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Tolucombi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Gydytojas gali keisti kitų kartu vartojamų vaistų dozę arba liepti imtis kitokių atsargumo priemonių. Kai kuriais atvejais vieno iš medikamentų vartojimą gali pririnkti nutraukti. Tai taikoma ypač žemiau išvardintiems vaistiniams preparatams, vartojamiems kartu su Tolucombi.

- Nuo tam tikros rūšies depresijos vartojami vaistiniai preparatai, kuriuose yra ličio.
- Vaistiniai preparatai, kurių vartojimas siejamas su mažu kalio kiekiu kraujyje (hipokalemija), pvz., kiti diuretikai (šlapimo išskyrimą didinančios tabletės), vidurių laisvinamieji preparatai (pvz., ricinos aliejus), kortikosteroidai (pvz., prednizolonas), adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), amfotericinas (vaistas nuo grybelinių ligų), karbenoksolonas (vaistas nuo burnos opų), penicilino G natrio druska (antibiotikas), salicilo rūgštis ir jos dariniai.
- Vaistai, galintys padidinti kalio kiekį kraujyje, pvz., kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai, druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio, AKF inhibitoriai, ciklosporinas (imuninę sistemą slopinantis vaistas) bei kiti vaistai, kaip antai heparino natrio druska (kraujo krešėjimą slopinantis vaistas).
- Vaistai, kurių poveikiui daro įtaką kalio kiekio kraujyje pokyčiai, kaip antai vaistai nuo širdies ligų (pvz., digoksinas) ar vaistai, kontroliuojantys širdies ritmą (pvz., chinidinas, dizopiramidas, amjodaronas, sotalolis), vaistai nuo psichikos ligų (pvz., tioridazinas, chlorpromazinas, levomepromazinas) bei kitokie vaistai, kaip antai tam tikri antibiotikai (pvz., sparfloksacinas, pentamidinas) arba vaistai alerginėms reakcijoms gydyti (pvz., terfenadinas).
- Vaistai cukriniam diabetui gydyti (insulinas ar geriamieji preparatai, pvz., metforminas).
- Kolestiraminas ir kolestipolis – vaistai riebalų kiekiui kraujyje mažinti.
- Kraujospūdį didinantys vaistai, pvz., noradrenalinas.
- Raumenis atpalaiduojantys vaistai, pvz., tubokurarinas.
- Kalcio papildai ir (arba) vitamino D papildai.
- Anticholinerginiai vaistai (vaistai, vartojami įvairiems sutrikimams, pvz. virškinimo trakto diegliams, šlapimo pūslės spazmams, astmai, užsupimui transporte (lėktuve, laive pasireiškusiam pykinimui, vėmimui), raumenų spazmams, Parkinsono ligai, gydyti bei pagalbinis vaistas, taikant anesteziją), kaip antai atropinas ir biperidenas.
- Amantadinas (vaistas, vartojamas Parkinsono ligai gydyti bei kai kurių virusinių ligų gydymui arba profilaktikai).
- Kitokie vaistai nuo didelio kraujospūdžio ligos, kortikosteroidai, vaistai nuo skausmo (pvz., nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)), vėžio, podagros ar artrito.

- Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Tolucombi vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).
- Digoksinas.

Tolucombi gali stiprinti kitų kraujospūdžiui mažinti vartojamų vaistų sukeliama kraujospūdžio mažėjimą ar kraujospūdį galinčių mažinti vaistų (pvz., baklofeno, amifostino) kraujospūdį mažinantį poveikį. Be to, mažą kraujospūdį gali pasunkinti alkoholis, barbitūratai, narkotikai ar antidepresantai. Tai Jūs galite pastebėti kaip svaigulį atsistojant. Jeigu kitų kartu su Tolucombi vartojamų vaistų dozę reikia keisti, būtina kreiptis į gydytoją patarimo.

Tolucombi poveikį gali silpninti kartu vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz., acetilsalicilo rūgštis ar ibuprofenas).

Tolucombi vartojimas su maistu ir alkoholiu

Tolucombi galite gerti valgio metu arba nevalgę.

Alkoholio negerkite, kol nepasitarėte su savo gydytoju. Dėl alkoholio poveikio gali daugiau sumažėti Jūsų kraujospūdis ir (arba) padidėti svaigulio ir apalpimo rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite pasakyti gydytojui. Jūsų gydytojas paprastai Jums patars Tolucombi vartojimą nutraukti prieš pastojimą arba tuoj pat, kai tik sužinosite, kad tapote nėščia, ir patars vietoj Tolucombi vartoti kitokio vaisto. Nėštumo laikotarpiu Tolucombi vartoti nerekomenduojama. Jeigu nėščia esate daugiau negu tris mėnesius, Tolucombi vartoti draudžiama, nes vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali sukelti sunkią Jūsų vaisiaus pažeidimą.

Žindymo laikotarpis

Jeigu žindote arba norite pradėti žindyti kūdikį, pasakykite gydytojui. Žindymams Tolucombi vartoti nerekomenduojama. Jeigu kūdikį krūtimi maitinti norite, gydytojas Jums gali skirti vartoti kitokio vaisto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Tolucombi, kai kurie žmonės gali jausti svaigulį arba nuovargį. Jeigu galvos svaigimas arba nuovargis pasireiškia, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Tolucombi sudėtyje yra laktozės, sorbitolio ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletėse yra 147,04 mg sorbitolio, tai atitinka 5 mg/kg kūno svorio per parą, jei kūno svoris yra 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg ir Tolucombi 80 mg/25 mg tabletėse yra 249,08 mg sorbitolio, tai atitinka 5 mg/kg kūno svorio per parą, jei kūno svoris yra 58,8 kg.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs (ar Jūsų vaikas) netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto (ar prieš duodami jo Jūsų vaikui), pasakykite gydytojui.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tolucombi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba

vaistininką.

Rekomenduojama paros dozė yra viena Tolucombi tabletė. Ją kiekvieną parą reikėtų gerti tokiu pačiu laiku.

Tolucombi galima gerti valgio metu arba nevalgius. Tabletė nuryjama užsigeriant vandeniu arba kitokiu skysčiu, kuriame nėra alkoholio. Tolucombi svarbu gerti kiekvieną parą tol, kol gydytojas nurodys kitaip.

Jeigu sutrikusi kepenų veikla, didesnės negu 40 mg/12,5 mg dozės kartą per parą gerti negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Tolucombi dozę?

Jeigu atsitiktinai išgersite per daug tablečių, Jums gali atsirasti simptomų, kaip antai mažas kraujospūdis ir dažnas širdies plakimas. Buvo pranešta ir apie pasitaikiusius reto širdies plakimo, svaigulio, vėmimo, inkstų funkcijos susilpnėjimo, įskaitant inkstų nepakankamumą, atvejus. Dėl sudedamosios dalies hidrochlorotiazido taip pat galimas ženkliai mažas kraujospūdis ir mažas kalio kiekis kraujyje, kuris gali sąlygoti pykinimą, mieguistumą bei raumenų mėšlungį, ir (arba) nereguliarus širdies plakimas, susijęs su kartu vartojamais kitais vaistais, pavyzdžiui, rusmenės arba tam tikrais vaistais nuo sutrikusio širdies ritmo. Nedelsdami susisieki su savo gydytoju, vaistininku arba vykite į artimiausios ligoninės skubiosios medicinos pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Tolucombi

Pamiršus medikamento išgerti įprastiniu laiku, nerimauti nereikėtų. Pamirštą tabletę gerkite tuoj pat, kai tik prisiminsite, o toliau vaisto vartokite įprastine tvarka. Jeigu jo neišgersite visą parą, kitą parą gerkite įprastinę dozę. **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, todėl gali reikėti neatidėliotinos gydytojo pagalbos.

Nedelsdami turite kreiptis į savo gydytoją, jeigu atsiranda kuris nors iš šių simptomų:

Sepsis* (kraujo užkrėtimas, t. y. sunki infekcinė liga, susijusi su viso organizmo uždegimine reakcija), greitas odos ir gleivinės sutinimas (angioneurozinė edema), paviršinio odos sluoksnio pūslėjimas ir lupimasis (toksinė epidermio nekrolizė). Šis šalutinis poveikis yra retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) arba jo dažnis nežinomas (toksinė epidermio nekrolizė), tačiau itin sunkus. Jam pasireiškus, vaisto vartojimą turite nutraukti ir tuoj pat kreiptis į savo gydytoją. Jeigu minėtas šalutinis poveikis negydomas, jis gali būti mirtinas. Sepsio dažnio padidėjimas buvo stebėtas tik gydymo telmisartanu metu, tačiau gydymo Tolucombi metu jo galimybės atmesti negalima.

Galimas šalutinis Tolucombi poveikis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis
Galvos svaigimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis
Kalio kiekio sumažėjimas kraujyje, nerimas, alpulus (sinkopė), dilgčiojimo ir tirpulo pojūtis (parestezija), sukimo pojūtis (vertigo), dažnas širdies ritmas (tachikardija), širdies ritmo sutrikimas, mažas kraujospūdis, staigus kraujospūdžio kritimas stojantis, dusulys (dispėja), viduriavimas, burnos džiūvimas, vidurių pūtimas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, raumenų skausmas, erekcijos sutrikimas (negalėjimas erekciją sukelti ar palaikyti), krūtinės skausmas, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis

Bronchų uždegimas (bronchitas), sisteminės raudonosios vilkligės (liga, kurios metu organizmą puola nuosava imuninė sistema ir dėl to sukeliamas sąnarių skausmas, odos išbėrimas ir karščiavimas) suaktyvėjimas arba pasunkėjimas, gerklės skausmingumas, prienosinių ančių uždegimas (sinusitas), prislėgta nuotaika (depresija), negalėjimas miegoti (nemiga), regos sutrikimas, kvėpavimo pasunkėjimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, pilvo išsipūtimas (virškinimo sutrikimas), pykinimas (vėmimas), skrandžio uždegimas (gastritas), nenormali kepenų veikla (šis šalutinis poveikis labiau tikėtinas pacientams japonams), odos paraudimas (eritema), alerginė reakcija, pvz., niežulys ar išbėrimas, prakaitavimo padidėjimas, dilgėlinė (urtikarija), sąnarių skausmas (artralgija), galūnių skausmas, raumenų mėšlungis, liga, panaši į gripą, skausmas, mažas natrio kiekis, kreatinino, kepenų fermentų ar kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas kraujyje.

Šalutinės reakcijos, kurios buvo pastebėtos gydant viena ar kita sudedamąja veikliąja medžiaga, galimos ir gydymo Tolucombi metu, nors klinikinių šio vaisto tyrimų metu jos ir nepasireiškė.

Telmisartanas

Pacientams, gydytiems vien telmisartanu, pasireiškė toliau nurodytas papildomas šalutinis poveikis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis

Infekcinė viršutinių kvėpavimo takų liga (pvz., gerklės uždegimas, prienosinių ančių uždegimas, viršutinių kvėpavimo takų kataras), infekcinė šlapimo organų liga, per mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija), didelis kalio kiekis, retas širdies ritmas (bradikardija), inkstų veiklos sutrikimas, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, bendrojo pobūdžio silpnumas, kosulys.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) šalutinis poveikis

Mažas kraujo plokštelių kiekis (trombocitopenija), tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (eozinofilija), sunki alerginė reakcija (pvz., jautrumo padidėjimas, anafilaksinė reakcija, medikamentinis išbėrimas), mažas cukraus kiekis kraujyje cukriniu diabetu sergantiems pacientams, skrandžio sutrikimas, egzema (odos sutrikimas), sąnarių skausmas (artralgija), sausgyslių uždegimas, hemoglobino (kraujo baltymo) kiekio sumažėjimas, somnolencija (mieguistumas).

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių) šalutinis poveikis

Progresuojantis plaučių audinio randėjimas (intersticinė plaučių liga)**.

*Šis reiškinys galėjo būti atsitiktinis arba priklausomas nuo kol kas nežinomų mechanizmų.

**Vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką, buvo intersticinės plaučių ligos, laikinai susijusios su telmisartano vartojimu, atvejų, tačiau priežastinis ryšys nebuvo ištirtas.

Hidrochlorotiazidas

Pacientams, gydytiems vien hidrochlorotiazidu, pasireiškė toliau nurodytas papildomas šalutinis poveikis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Šleikštulys (pykinimas), sumažėjęs magnio kiekis kraujyje.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

Kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas, kuris padidina kraujavimo ir kraujosruvų (mažų violetinių arba raudonų dėmelių, atsirandančių odoje ir kituose audiniuose dėl kraujavimo) riziką, padidėjęs kalcio kiekis kraujyje, galvos skausmas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių):

Padidėjęs pH (sutrikusi rūgščių ir šarmų pusiausvyra) dėl sumažėjusio chloridų kiekio kraujyje, ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

Seilių liaukų uždegimas, odos ir lūžų vėžys (nemelanominis odos vėžys), kraujo ląstelių kiekio

sumažėjimas (arba net trūkumas) kraujyje, įskaitant mažą raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių kiekį, sunki alerginė reakcija (pvz., jautrumo padidėjimas, anafilaksinė reakcija), apetito sumažėjimas arba praradimas, neramumas, apsvaigimas, daiktų matymas lyg per miglą arba lyg geltono atspalvio, regos susilpnėjimas ir akių skausmas (galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir skleros), ūminės trumparegystės ar uždaro kampo glaukomos požymiai), kraujagyslių uždegimas (nekrozinis vaskulitas), kasos uždegimas, virškinimo sutrikimas, odos ar akių pageltimas (gelta), į vilkligę panašus sindromas (būklė, primenanti ligą, kuri vadinama sisteminė raudonąja vilklige ir kurios metu organizmą puola nuosava imuninė sistema), odos sutrikimai, pvz., odos kraujagyslių uždegimas, jautrumo saulės šviesai padidėjimas, išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas lūpų, akių arba burnos srityje, odos lupimasis, karščiavimas (galimi daugiaformės raudonės (eritemos) požymiai), bendrojo pobūdžio silpnumas, inkstų uždegimas arba veiklos sutrikimas, gliukozės buvimas šlapime (gliukozurija), karščiavimas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, didelis cholesterolio kiekis kraujyje, kraujo tūrio sumažėjimas, gliukozės kiekio padidėjimas kraujyje, gliukozės kiekio kontrolės kraujyje (šlapime) pasunkėjimas cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba ar riebalų kiekio padidėjimas kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tolucombi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tolucombi sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra telmisartanas ir hidrochlorotiazidas.
Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg telmisartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg telmisartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilceliuliozė, laktozė monohidratas, magnio stearatas, manitolis, megluminas, povidonas (K30), raudonasis geležies oksidas (E172) – tik 40 mg/12,5 mg ir 80 mg/12,5 mg tabletėse, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio hidroksidas (E524), natrio stearilfumaratas, sorbitolis (E420) ir geltonasis geležies oksidas (E172) – tik 80 mg/25 mg tabletėse. Žr. skyrių 2 „Tolucombi sudėtyje yra laktozės, sorbitolio ir natrio“.

Tolucombi išvaizda ir kiekis pakuotėje

40 mg/12,5 mg tabletės: dvisluoksnė, abipus išgaubta, ovali tabletė, baltos arba beveik baltos spalvos arba šviesiai rožinės iki baltos spalvos vienoje pusėje ir marmurinės rožinės spalvos kitoje pusėje, tabletės matmenys 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg tabletės: dvisluoksnė, abipus išgaubta, ovali tabletė, baltos arba beveik baltos spalvos arba šviesiai rožinės iki baltos spalvos vienoje pusėje ir marmurinės rožinės spalvos kitoje pusėje,

tabletės matmenys 18 mm x 9 mm.

80 mg/25 mg tabletės: dvisluoksnė, abipus išgaubta, ovali tabletė, baltos arba gelsvos spalvos vienoje pusėje ir marmurinės geltonos spalvos kitoje pusėje, tabletės matmenys 18 mm x 9 mm.

Dėžutėje yra 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 arba 100 x 1 tabletės, supakuotos į OPA/Al/PVC folijas//Aluminio folijos lizdines plokšteles.

Dėžutėje yra 14 x 1 ir 98 x 1 tabletės, supakuotos į OPA/Al/PE folijas su sausikliu//Aluminio folijos lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojai

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

România

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.