

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletes

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletes

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna (*telmisartanum*) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletes

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartanum*) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 40 mg/12,5 mg tablete satur 57 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā) un 147,04 mg sorbīta (E420).

Katra 80 mg/12,5 mg tablete satur 114 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā) un 294,08 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletes

Baltas līdz gandrīz baltas vai bāli rozā no vienas puses un rozā lāsumainas no otras puses, divslāņu, abpusēji izliektas, ovālas tabletes, tabletes izmēri 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletes

Baltas līdz gandrīz baltas vai bāli rozā no vienas puses un rozā lāsumainas no otras puses, divslāņu, abpusēji izliektas, ovālas tabletes, tabletes izmēri 18 mm x 9 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana.

Tolucombi fiksēto devu kombināciju (40 mg telmisartāna/12,5 mg hidrohlortiazīda un 80 mg telmisartāna/12,5 mg hidrohlortiazīda) ordinē pieaugušajiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi kontrolēt ar telmisartāna monoterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tolucombi ordinē pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi kontrolēt ar telmisartāna monoterapiju. Pirms pārejas uz fiksēto kombināciju katra no abām aktīvās vielas devām jāpielāgo individuāli. Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu pāreju no monoterapijas uz fiksēto devu kombināciju.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg var ordinēt vienu reizi dienā pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi kontrolēt ar 40 mg telmisartāna.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg var ordinēt vienu reizi dienā pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi kontrolēt ar 80 mg telmisartāna.

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams periodiski kontrolēt nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ordinēt vairāk kā vienu devu Tolucombi 40 mg/12,5 mg dienā. Tolucombi ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tiazīdi jāordinē ar piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Tolucombi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tolucombi tabletes jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā, uzdzerot šķidrumu, un tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret kādu no aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (jo hidrohlortiazīds pieder pie sulfonamīdu atvasinājumiem).
- Grūtniecības otrais vai trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Holestāze un obstruktīvas žultsceļu slimības.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m²) Tolucombi lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna II receptoru antagonistu lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tolucombi nedrīkst ordinēt pacientiem ar holestāzi, obstruktīvām žultsceļu slimībām vai smagu aknu

mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo telmisartāns galvenokārt izvadās ar žulti. Ir sagaidāms, ka šiem pacientiem telmisartāna aknu klīrenss samazināsies.

Turklāt Tolucombi piesardzīgi jāordinē pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību, jo nelielas šķidrums un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komas iestāšanos. Nav klīniskas pieredzes Tolucombi lietošanā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Renovaskulārā hipertensija

Ja pacientiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošas nieru artērijas stenozi ordinē zāles, kas ietekmē renīna-angiotensīn-aldosterona sistēmu, palielinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tolucombi nedrīkst ordinēt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav datu par Tolucombi lietošanu pacientiem ar nesenu transplantētu nieri. Ir neliela pieredze ordinējot Tolucombi pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, tādēļ periodiski jākontrolē kālija, kreatinīna un urīnskābes līmenis serumā. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, ordinējot tiazīdus, ir iespējama azotēmija.

Intravaskulāra šķidrums tilpuma samazināšanās

Pacientiem ar intravaskulāra šķidrums tilpuma un/vai nātrija samazināšanos pēc intensīvas terapijas ar diurētiskiem līdzekļiem, sāls ierobežojumiem uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ, iespējama simptomātiska hipotensija, it īpaši pēc pirmās zāļu devas lietošanas. Šie stāvokļi jānovērš pirms Tolucombi ordinēšanas.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga ACE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

ACE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Citi stāvokļi ar aktivizētu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kuru asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piem., pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimībām, ieskaitot nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju, un, retos gadījumos, akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Primārais aldosteronisms

Pacientiem ar primāro aldosteronismu parasti nav efektīvi antihipertensīvie līdzekļi, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ Tolucombi ordinēt nav ieteicams.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citus vazodilatatorus, pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju, jāordinē īpaši piesardzīgi.

Metabolisms un ietekme uz endokrīno sistēmu

Tiazīdu lietošana var pazemināt glikozes toleranci, turpretim diabēta pacientiem, kuri lieto insulīnu vai pretdiabēta zāles vienlaicīgi ar telmisartānu, var rasties hipoglikēmija. Tādēļ, šiem pacientiem ieteicama glikozes līmeņa kontrole asinīs; insulīna vai antidiabētisko zāļu pielāgošana var būt nepieciešama.

Tiazīdu terapijas laikā slēptais cukura diabēts var kļūt izteikts.

Diurētiskā terapija ar tiazīdu ir bijusi saistīta ar holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos, tomēr Tolucombi saturošā 12,5 mg hidrohlortiazīda deva to praktiski neietekmē. Dažiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tiazīdiem, iespējama hiperurikēmija vai podagras paasināšanās.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Visiem pacientiem diurētisko līdzekļu lietošanas laikā jāveic periodiska seruma elektrolītu kontrole piemērotos laika intervālos.

Tiazīdi, ieskaitot hidrohlortiazīdu, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (ieskaitot hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisko alkalozu). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma simptomi ir sausums mutē, slāpes, astēnija, letarģija, miegainība, nemierīgums, muskuļu sāpes vai krampji, muskuļu gurdums, hipotensija, oligūrija, tahikardija, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, tādi kā slikta dūša vai vemšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- Hipokaliēmija

Lai gan lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus ir iespējama hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar telmisartānu var samazināt diurētisko līdzekļu izraisīto hipokaliēmiju. Hipokaliēmijas risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar pastiprinātu diurēzi anamnēzē, pacientiem ar iespējamu nepietiekamu elektrolītu iekšķīgu lietošanu un pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- Hiperkaliēmija

Savukārt, Tolucombi sastāvdaļa telmisartāns, sakarā ar antagonismu pret angiotensīna II (AT₁) receptoriem, var izsaukt hiperkaliēmiju. Lai gan, ordinējot Tolucombi, klīniski nozīmīgi hiperkaliēmijas gadījumi netika konstatēti, tomēr hiperkaliēmijas attīstīšanās riska faktori ir nieru darbības traucējumi un/vai sirds mazspēja, kā arī cukura diabēts. Ordinējot Tolucombi kopā ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošām uztura piedevām vai kāliju saturošiem sāls aizvietoņiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- Hiponatriēmija un hipohlorēmiskā alkaloze

Nav pierādījumu, ka Tolucombi samazinātu vai aizkavētu diurētisko līdzekļu izraisīto hiponatriēmiju. Hlorīdu līmeņa samazināšanās galvenokārt ir mērena un parasti ārstēšana nav nepieciešama.

- Hiperkalciēmija

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt periodisku un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozu. Šādos gadījumos tiazīdu lietošana jāpārtrauc un jāveic epitēlijkermenīšu funkcijas testi.

- Hipomagnēmija

Ir pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos izdalītajā urīnā, kas var izraisīt hipomagnēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze, sorbīts un nātrijs

Šīs zāles satur laktozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg satur 147,04 mg sorbīta katrā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 5 mg/kg/dienā, ja ķermeņa masa ir 29,8 kg. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu. Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg satur 294,08 mg sorbīta katrā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 5 mg/kg/dienā, ja ķermeņa masa ir 58,8 kg. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu. Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi lietotu zāļu biopieejamību. Pacienti, kuri sver 58,8 kg vai mazāk, ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Etniskās atšķirības

Tāpat kā visu citu angiotensīna II antagonistu gadījumā, telmisartāna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība melnādaiņiem pacientiem ir nedaudz vājāka nekā pacientiem ar citādu ādas krāsu, iespējams tādēļ, ka melnādaiņiem pacientiem ar hipertensiju biežāk ir zems renīna līmenis.

Citi

Tāpat kā ar jebkuru antihipertensīvu līdzekli, pārmērīga asinsspiediena samazināšana ar telmisartānu pacientiem ar išēmisko kardiopātiju un išēmisko kardiovaskulāro slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Vispārējie

Pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē vai bez tām, iespējamas paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu, bet ir biežāk novērojamas pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē.

Ir dati, ka lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus, hidrohlortiazīdu ieskaitot, iespējama sistēmiskās sarkanās vilkēdes paasināšanās vai aktivizēšanās.

Ziņots par fotosensibilizācijas reakciju gadījumiem, lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja fotosensibilizācijas reakcijas rodas ārstēšanas laikā, ieteicams pārtraukt ārstēšanu. Ja atkārtota diurētiska līdzekļa lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, ieteicams aizsargāt atklātās ķermeņa daļas no saules vai mākslīgā UVA starojuma.

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīds (pieder pie sulfonamīdiem) var izraisīt idiosinkratisku reakciju, kas rada dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, akūtu pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma pasliktināšanās vai sāpes acīs un parasti tie rodas stundu vai nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Neārstēta slēgta kakta glaukoma var radīt neatgriezenisku redzes zudumu. Sākotnējā ārstēšana ir nekavējoties hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Tūlītēja terapeitiska vai ķirurģiska ārstēšana var būt nepieciešama, ja intraokulārais spiediens saglabājas nekontrolējams. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt saistīti ar alerģiju pret sulfonamīdu vai penicilīnu anamnēzē.

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Tolucombi lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Litijs

Vienlaicīgi ordinējot litiju ar angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoriem, ir iespējama atgriezeniska litija koncentrācijas serumā un toksicitātes palielināšanās. Par šādiem gadījumiem reti tiek ziņots, ordinējot kopā ar angiotensīna II receptoru antagonistiem (tostarp ar Tolucombi). Vienlaicīga litija un Tolucombi ordinēšana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tomēr nepieciešams izmantot šādu zāļu kombināciju, rūpīgi jākontrolē litija līmenis serumā.

Zāles, kuru lietošana saistīta ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piem., citi kāliju izdalošie diurētiskie līdzekļi, laksatīvie līdzekļi, kortikosteroīdi, AKTH, amfotericīns, karbenoksolons, penicilīna G nātrija sāls, salicilskābe un tās atvasinājumi).

Ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar hidrohloriazīda-telmisartāna kombināciju, jākontrolē kālija līmenis plazmā. Šīs zāles var potencēt hidrohloriazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas var palielināt kālija līmeni vai izraisīt hiperkaliēmiju (piem., AKE inhibitori, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kāliju saturošas pārtikas piedevas, kāliju saturoši sāls aizvietotāji, ciklosporīns un citas zāles, kā heparīna nātrija sāls).

Ja šīs zāles ordinē vienlaicīgi ar hidrohloriazīda-telmisartāna kombināciju, ieteicams kontrolēt kālija līmeni plazmā. Balstoties uz pieredzi, ka citu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotensīna sistēmu, vienlaicīga lietošana ar iepriekšminētajām zālēm, iespējams, paaugstina kālija līmeni serumā, tāpēc tā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kuru iedarbību izmaina kālija līmenis serumā

Vienlaicīgi lietojot Tolucombi kopā ar zālēm, kuru iedarbību kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piem., sirds glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā un EKG. Tas jāveic arī vienlaicīgi lietojot zāles (kas ietver arī dažus antiaritmiskos līdzekļus), kuras ir hipokaliēmijas izraisoši faktori, kas var izsaukt *torsades de pointes* aritmiju:

- I a klases antiaritmiskie līdzekļi (piem., hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds),
- III klases antiaritmiskie līdzekļi (piem., amiodarons, sotalolols, dofetilīds, ibutilīds),
- daži antipsihotiskie līdzekļi (piem., tioridazīns, hlorpromazīns, levomepromazīns, trifluoperazīns, ciamemazīns, sulpirīds, sultoprīds, amisulprīds, tiaprīds, pimozīds, haloperidols, droperidols),
- citi (piem., bepridils, cisaprīds, difemanils, eritromicīns IV, halofantrīns, mizolastīns, pentamidīns, sparfloksacīns, terfenadīns, vinkamīns IV).

Sirds glikozīdi

Tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas aritmijas sākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to saglabātu terapeitiskā diapazonā.

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Telmisartāns var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu hipotensīvo efektu.

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pretdiabēta līdzekļi (perorālie hipoglikēmiskie līdzekļi un insulīns)

Var būt nepieciešama hipoglikēmisko līdzekļu devas korekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metformīns

Metformīns jāordinē piesardzīgi laktacidozes riska dēļ, ko varētu izsaukt iespējamā hidrohlortiazīda izraisītā funkcionālā nieru mazspēja.

Holestiramīns un žultsskābi saistoši sveķi

Anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē samazinās hidrohlortiazīda absorbcija.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSAID)

NPL (piem., acetilsalicilskābe pretiekaisuma dozēšanas režīmā, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var samazināt tiazīdu diurētisko līdzekļu diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo angiotensīna II receptoru antagonistu iedarbību.

Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar traucētu nieru darbību) vienlaicīga angiotensīna II receptoru antagonistu un ciklooksigenāzi inhibējošu līdzekļu ordinēšana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, tostarp iespējama akūta nieru mazspēja, kas parasti ir pārejoša. Tādēļ kombinācijas ordinēšana jāveic piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina adekvāta hidratācija un jāapsver nieru funkcijas kontrole pirms vienlaicīgas terapijas ordinēšanas un periodiski pēc tam.

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīga lietošana izraisīja līdz pat 2,5 kārtīgu ramiprila un ramiprilāta AUC₀₋₂₄ un C_{max} paaugstināšanos. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Asinsspiedienu paaugstinošie amīni (piem., noradrenalīns)

Presoro amīnu iedarbība var pavājināties.

Nedepolarizējošie skeleta muskulatūras relaksanti jeb miorelaksanti (piem., tubokurārīns)

Hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošo skeleta muskuļu relaksantu iedarbību.

Zāles podagras ārstēšanai (piem., probenecīds, sulfīnpirazons un alopurinols)

Tā kā hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā, var būt nepieciešamība atbilstoši pielāgot urīkozūrisko līdzekļu zāļu devas. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaicīgi ordinējot tiazīdus un alopurinolu, var palielināties alopurinola izraisītu paaugstinātas jutības reakciju biežums.

Kalcija sāļi

Tiazīdu diurētiskie līdzekļi var palielināt kalcija līmeni serumā, samazinātas ekskrecijas dēļ. Ja jālieto kalciju saturošas pārtikas piedevas vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un kalcija devas atbilstoši jāpielāgo.

Bēta-blokatori un diazoksīds

Tiazīdi var izmainīt bēta-blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību.

Antiholīnērgiskās zāles (piem., atropīns, biperidēns)

Var paaugstināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu.

Amantadīns

Tiazīdi paaugstina amantadīna izraisīto blakusparādību risku.

Citotoksiskie līdzekļi (piem., ciklofosfamīds, metotreksāts)

Tiazīdi var samazināt citotoksisko līdzekļu nieru ekskreciju un potencēt to mielosupresīvo iedarbību.

Balstoties uz farmakoloģiskām īpašībām, sagaidāms, ka turpmāk minētās zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo zāļu, arī telmisartāna hipotensīvo darbību: baklofēns, amifostīns.

Bez tam ortostatisku hipotensiju var paasināt alkohola, barbiturātu, narkotisku līdzekļu vai antidepresantu lietošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontraindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pietiekamu datu par Tolucombi lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiski pierādījumi par AKE inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ir ierobežota pieredze par hidrohloriazīdu lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmā trimestra laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami. Hidrohloriazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohloriazīda darbības farmakoloģisko mehānismu, tā lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī var iespaidot feto-placentāro perfūziju un radīt tādas efektus auglim un jaundzimušajam kā dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija. Sakarā ar plazmas apjoma samazināšanās un placentāras hipoperfūzijas risku, hidrohloriazīdu nedrīkstētu lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas gadījumos, bez labvēlīga efekta uz slimības gaitu.

Hidrohloriazīdu nevajadzētu lietot grūtniecēm esenciālas hipertensijas ārstēšanā, izņemot atsevišķus gadījumus, kad nevar pielietot citu terapiju.

Barošana ar krūti

Sakarā ar informācijas trūkumu par Tolucombi lietošanu krūts barošanas laikā, Tolucombi nav rekomendējams krūts barošanas laikā un ieteicams piemeklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošuma profilu, īpaši, ja ar krūts pienu tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdains.

Hidrohloriazīds nonāk mātes pienā nelielā daudzumā. Tiazīdi lielās devās, izraisot intensīvu diurēzi, var kavēt piena veidošanos. Tolucombi lietošana krūts barošanas laikā nav ieteicama. Ja Tolucombi tiek lietots krūts barošanas laikā, tad devai jābūt pēc iespējas mazākai.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos ne teltmisartāna, ne hidrohloriazīda efekti uz fertilitāti vīriešiem un sievietēm netika novēroti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tolucombi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tolucombi lietošanas laikā dažkārt var rasties reibonis vai miegainība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Visbiežāk ziņotā blakusparādība ir reibonis. Reti var rasties smaga angioedēma ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$).

Visumā ziņojumus par Tolucombi blakusparādībām var salīdzināt ar telmisartāna randomizētu pētījumu ziņojumiem par blakusparādībām, kuros tika iesaistīti nejauši izvēlēti 1471 pacienti, no kuriem daļa (835) saņēma telmisartānu un hidrohlortiazīdu, bet daļa (636) telmisartānu vien. Blakusparādību biežumu neietekmēja devas, un netika parādīta sakarība ar pacientu dzimumu, vecumu vai rasi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Visos klīnisko pētījumu ziņojumos sastopamās blakusparādības un to biežums ($p \leq 0,05$), veicot ārstēšanu ar telmisartānu un hidrohlortiazīdu un salīdzinot ar placebo, norādītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Blakusparādības, kas novērotas katru sastāvdaļu ordinējot atsevišķi, bet nav novērotas klīniskajos pētījumos, var parādīties Tolucombi terapijas laikā.

Blakusparādības sarindotas pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti: Bronhīts, faringīts, sinusīts

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Sistēmiskās sarkanās vilkēdes paasinājums vai aktivizēšanās¹

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: Hipokaliēmija

Reti: Hiperurikēmija, hiponatriēmija

Psihiskie traucējumi

Retāk: Trauksme

Reti: Depresija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: Galvas reibonis

Retāk: Sinkope, parestēzija

Reti: Bezmiegs, miega traucējumi

Acu bojājumi

Reti: Redzes traucējumi, redzes miglošanās

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: Reibonis (*vertigo*)

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: Tahikardija, aritmijas

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: Hipotensija, ortostatiska hipotensija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības

Retāk: Elpas trūkums

Reti: Respiratora distresa sindroms (arī pneimonīts un plaušu tūska)

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: Caureja, sausums mutē, flatulence

Reti: Sāpes vēderā, aizcietējums, dispepsija, vemšana, gastrīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: Aknu darbības izmaiņas/aknu darbības traucējumi²

Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti: Angioedēma (arī ar letālu iznākumu), eritēma, nieze, izsitumi, hiperhidroze, nātrene

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: Sāpes mugurā, muskuļu spazmas, mialģija

Reti: Artralģija, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Retāk: Erektīlā disfunkcija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Sāpes krūtīs

Reti: Gripai līdzīga slimība, sāpes

Izmeklējumi

Retāk: Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs

Reti: Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis

¹ Pamatojas uz pēcreģistrācijas pieredzi

² Sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu *Atsevišķu blakusparādību apraksts*

Papildus informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Iepriekšējie ziņojumi par katras no sastāvdaļas blakusparādībām ir arī potenciālās Tolucombi blakusparādības, pat ja tās nav pieminētas klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm.

Telmsartāns:

Blakusparādību biežums bija vienāds gan ar placebo, gan ar telmsartānu ārstētiem pacientiem.

Kopumā ziņojumi par blakusparādību biežumu lietojot telmsartānu (41,4 %) ir salīdzināmi ar placebo (43,9 %), kas pierādīts placebo kontrolētajos pētījumos. Zemāk uzskaitīto blakusparādību biežums apvienots no klīnisko pētījumu ziņojumiem par hipertensijas pacientiem, kuri terapijā lietojuši telmsartānu vai pacientiem 50 gadu vecumā vai vecākiem ar paaugstinātu kardiovaskulāra notikuma risku.

Infekcijas un infestācijas

Retāk: Augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, ieskaitot cistītu

Reti: Sepse, ieskaitot letālu iznākumu³

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: Anēmija

Reti: Eozinofīlija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi
Reti: Paaugstināta jutība, anafilaktiskas reakcijas

Vielmaiņas un uztures traucējumi
Retāk: Hiperkaliēmija
Reti: Hipoglikēmija (diabēta slimniekiem)

Sirds funkcijas traucējumi
Retāk: Bradikardija

Nervu sistēmas traucējumi
Reti: Miegainība

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Retāk: Klepus
Ļoti reti: Intersticiāla plaušu slimība³

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Reti: Diskomforta sajūta kuņģī

Ādas un zemādas audu bojājumi
Reti: Ekzēma, zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Reti: Artroze, cīpslas sāpes

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Retāk: Nieru darbības traucējumi (arī akūta nieru mazspēja)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Retāk: Astēnija

Izmeklējumi
Reti: Pazemināts hemoglobīna līmenis

³Sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu *Atsevišķu blakusparādību apraksts*

Hidrohlortiazīds:

Hidrohlortiazīds var izraisīt vai paasināt ar hipovolēmiju saistītus elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīda monoterapijas izraisītās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir sekojošas:

Infekcijas un infestācijas
Nav zināmi: Sialadenīts

Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus)
Nav zināmi: Nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Reti: Trombocitopēnija (dažkārt ar purpuru)
Nav zināmi: Aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija, kaulu smadzeņu darbības nomākums, leukopēnija, neitropēnija, agranulocitoze

Imūnās sistēmas traucējumi
Nav zināmi: Anafilaktiskas reakcijas, paaugstināta jutība

Endokrīnās sistēmas traucējumi
Nav zināmi: Nekontrolēts cukura diabēts

Vielmaiņas un uztures traucējumi
Bieži: Hipomagnēmija
Reti: Hiperkalciēmija
Ļoti reti: Hipohlorēmiskā alkaloze
Nav zināmi: Anoreksija, samazināta ēstgriba, elektrolītu līdzsvara traucējumi, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hipovolēmija

Psihiskie traucējumi
Nav zināmi: Nemiers

Nervu sistēmas traucējumi
Reti: Galvassāpes
Nav zināmi: Viegls reibonis

Acu bojājumi
Nav zināmi: Ksantopsija, dzīslenes izsvīdums, akūta miopija, akūta slēgta kakta glaukoma

Asinsvadu sistēmas traucējumi
Nav zināmi: Nekrotizējošs vaskulīts

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Ļoti reti: Akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži: Slikta dūša
Nav zināmi: Pankreatīts, diskomforta sajūta kuņģī

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi
Nav zināmi: Hepatocelulāra dzelte, holestātiska dzelte

Ādas un zemādas audu bojājumi
Nav zināmi: Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms, fotosensibilizācijas reakcijas, ādas vaskulīts, toksiska epidermāla nekrolīze, daudzformu eritēma

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Nav zināmi: Vājums

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Nav zināmi: Intersticiālais nefrīts, nieru bojājums, glikozūrija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Nav zināmi: Pireksija

Izmeklējumi
Nav zināmi: Paaugstināts triglicerīdu līmenis

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izmainīta aknu darbība/aknu darbības traucējums

Visbiežāk aknu darbības izmaiņas/aknu darbības traucējumi novēroti pēcreģistrācijas periodā japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rasties šīm blakusparādībām.

Sepse

PROFESS pētījumā tika novērots paaugstināts sepse biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo. Šie gadījumi var būt sagādīšanās vai saistīti ar līdz šim nezināmu mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Intersticiālas plaušu slimības gadījumi ir novēroti pērcēģistrācijas periodā saistībā ar īslaicīgu telmisartāna lietošanu. Tomēr cēloniska saistība nav atzīta.

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par telmisartāna pārdozēšanu cilvēkam ir maz datu. Cik lielu daudzumu hidrohlortiazīda ir iespējams izvadīt ar hemodialīzes palīdzību, nav zināms.

Simptomi

Vispamanāmākie telmisartāna pārdozēšanas simptomi bija hipotensija un tahikardija. Ziņots arī par bradikardiju, reiboni, vemšanu, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu deficīta attīstību (hipokaliēmiju un hipohlorēmiju) un hipovolēmiju, ko izraisa pārāk intensīva diurēze. Visbiežāk sastopamās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Ar vienlaicīgu sirds glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu lietošanu saistītas hipokaliēmijas rezultātā ir iespējamās muskulatūras spazmas un/vai sirds aritmijas pastiprināšanās.

Terapija

Telmisartānu nevar izvadīt ar hemodialīzi. Pacients uzmanīgi jānovēro, jāveic simptomātiska un uzturoša terapija. Pasākumi ir atkarīgi no tā, pirms cik ilga laika zāles ir ieņemts, kā arī no simptomu smaguma pakāpes. Ieteicams izraisīt vemšanu un/vai skalot kuņģi. Pārdozēšanas ārstēšanā var izmantot aktivēto ogli. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, nekavējoties jādod sāls un tilpuma aizvīdotāji.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi; angiotensīna II antagonisti un diurētiskie līdzekļi, ATĶ kods: C09DA07.

Tolucombi ir kombinēts angiotensīna II receptoru antagonista telmisartāna un tiazīdu diurētiskā līdzekļa hidrohlortiazīda preparāts. Šo ingredientu kombinācijai piemīt savstarpēji papildinoša antihipertensīva iedarbība, kas asinsspiedienu pazemina lielākā mērā nekā katrs komponents atsevišķi. Tolucombi lietošana vienu reizi dienā ir efektīvāka un asinsspiediena pazemināšanu veic vienmērīgāk visā terapeitiskās devas amplitūdā.

Darbības mehānisms

Telmisartāns ir perorāli lietojams, efektīvs un specifisks angiotensīna II receptoru 1 apakštipa (AT1) antagonists. Telmisartāns ar ļoti lielu afinitāti izspiež angiotensīnu II no tā saistīšanās vietas ar AT1 apakštipa receptoriem, no kuras ir atkarīga zināmā angiotensīna II iedarbība. Telmisartānam nepiemīt

nekāda agonista aktivitāte attiecībā pret AT1 receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās ar AT1 receptoriem. Saistība ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, ieskaitot AT2 un citus mazāk tipiskus AT receptorus. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, ne arī to iespējamās pārmērīgas stimulācijas efekts ar angiotensīnu II, kura līmeni paaugstina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns neinhibē cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns neinhibē angiotensīna konvertējošo enzīmu (kināzi II), kurš noārda arī bradikinīnu. Tādēļ nav sagaidāms, ka tas varētu potencēt ar bradikinīnu saistītās blakusparādības.

Ordinējot 80 mg telmisartāna veseliem brīvprātīgajiem, gandrīz pilnīgi tiek inhibēts angiotensīna II izraisītais asinsspiediena paaugstinājums. Inhibējošais efekts saglabājas 24 stundas un ir vērojams līdz pat 48 stundām.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētiskais līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās iedarbības mehānisms nav pilnībā zināms. Tiazīdi iedarbojas uz nieru kanāliņiem, ietekmējot elektrolītu reabsorbcijas mehānismu, tieši palielinot nātrija un hlorīdu ekskrēciju aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās iedarbības dēļ samazinās plazmas tilpums, palielinās renīna aktivitāte plazmā, palielinās aldosterona sekrēcija, kas, savukārt, palielina kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un samazina kālija koncentrāciju serumā. Jādoma, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokāde, ko nodrošina telmisartāna vienlaicīgā lietošana, novērš šī diurētiskā līdzekļa radīto kālija zudumu. Hidrohlortiazīda diurētiskā iedarbība sākas apmēram pēc 2 stundām, maksimumu sasniedzot pēc 4 stundām, un tā iedarbība ilgst apmēram 6-12 stundas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā iedarbība pakāpeniski parādās 3 stundu laikā. Maksimālais asinsspiediena pazeminošais efekts tiek sasniegts 4-8 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas un tas saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Antihipertensīvais efekts saglabājas konstants 24 stundas pēc devas ieņemšanas, ieskaitot pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas, kas pierādīts ar ambulatoriem asinsspiediena mērījumiem. Tas ir apliecināts, veicot mērījumus maksimālās iedarbības laikā un tieši pirms nākamās devas (ar placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos pēc 40 mg un 80 mg telmisartāna devas iepakojuma un maksimuma punkta attiecība vienmēr pārsniedza 80 %).

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns samazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa frekvenci. Telmisartāna antihipertensīvā iedarbība ir salīdzināma ar citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem (tas ir pierādīts klīniskajos pētījumos, salīdzinot telmisartānu ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lizinoprilu).

Pēkšņi pārtraucot ārstēšanu ar telmisartānu, asinsspiediens pakāpeniski vairākās dienās atgriežas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas, bez izteiktas atsienas hipertensijas. Klīniskajos pētījumos, salīdzinot divus antihipertensīvās terapijas veidus, sausa klepus gadījumi daudz mazāk bija sastopami pacientiem, kuriem ordinēja telmisartānu, nekā pacientiem, kuriem ordinēja angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitorus.

Kardiovaskulārā profilakse

ONTARGET klīniskajā pētījumā (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Rampril Global Endpoint Trial*) salīdzināja telmisartāna, ramiprila un telmisartāna un ramiprila kombinācijas ietekmi uz kardiovaskulāro iznākumu 25 620 pacientiem vecumā no 55 gadiem, kuriem anamnēzē bija koronāro artēriju slimība, insults, TIL, perifēro artēriju slimība vai 2. tipa cukura diabēts, kā arī bija pierādījumi par mērķorgānu bojājumu (piemēram, retinopātiju, kreisā kambara hipertrofiju, makro- vai mikroalbuminūriju), kas ir kardiovaskulāru notikumu riska populācija.

Pacientus nejaušīgi iedalīja vienā no trīs šādām terapijas grupām: telmisartāns 80 mg (n = 8542), ramiprils 10 mg (n = 8576) vai telmisartāna 80 mg un ramiprila 10 mg kombinācija (n = 8502), un pacientu vidējais novērošanas laiks bija 4,5 gadi.

Telmisartānam un ramiprilam bija līdzīga ietekme, samazinot primāro salikto mērķa kritēriju, ko

veidoja kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija sastrēguma sirds mazspējas dēļ. Primārā mērķa kritērija sastopamība telmisartāna (16,7 %) un ramiprila (16,5 %) grupā bija līdzīga. Telmisartāna un ramiprila grupas risku attiecība bija 1,01 (97,5 % TI 0,93 – 1,10, p (līdzvērtīguma) = 0,0019, ja robeža ir 1,13). Visu cēloņu mirstības biežums telmisartāna un ramiprila grupā bija attiecīgi 11,6 % un 11,8 %.

Vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā mērķa kritērija – kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults, kas bija primārais mērķa kritērijs atsauces pētījumā HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kurā ramiprila ietekmi salīdzināja ar placebo – telmisartāna un ramiprila iedarbība bija līdzīga [0,99 (97,5 % TI 0,90 – 1,08, p (līdzvērtīguma) = 0,0004].

TRANSCEND klīniskajā pētījumā pacientus ar AKE-I nepanesību, bet citādi atbilstošus iekļaušanas kritērijiem, kādi tika piemēroti ONTARGET klīniskā pētījumā, nejaušināti iedalīja telmisartāna 80 mg (n = 2954) vai placebo (n = 2972) grupā, abus šos līdzekļus lietojot papildus standartaprūpei. Vidējais novērošanas laiks bija 4 gadi un 8 mēneši. Primārā saliktā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija sastrēguma sirds mazspējas dēļ) statistiski nozīmīgas sastopamības atšķirības [15,7 % telmisartāna grupā un 17,0 % placebo grupā ar riska attiecību 0,92 (95 % TI 0,81 – 1,05, p = 0,22)] nekonstatēja. Salīdzinot ar placebo, ieguva pierādījumus par labvēlīgu telmisartāna ietekmi uz iepriekš noteiktu sekundāru salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults [0,87 (95 % TI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Pierādījumu par labvēlīgu ietekmi uz kardiovaskulāro mirstību (risku attiecība 1,03, 95 % TI 0,85 – 1,24) nebija.

Pacientiem telmisartāna grupā par klepu un angioedēmu ziņoja retāk nekā pacientiem ramiprila grupā, savukārt par hipotensiju biežāk ziņoja telmisartāna grupā.

Telmisartāna kombinācija ar ramiprilu nesniedza papildu ieguvumu, salīdzinot ar ramiprila vai telmisartāna monoterapiju. Kardiovaskulārā mirstība un visu cēloņu izraisīta mirstība kombinācijas grupā radās biežāk. Bez tam kombinētās terapijas grupā nozīmīgi biežāk radās hiperkaliēmija, nieru mazspēja, hipotensija un ģībonis. Tādēļ šai pacientu grupā telmisartāna un ramiprila kombinācijas lietošana nav ieteicama.

PRoFESS („*Prevention Regimen for Effectively avoiding Secondary Strokes*”) pētījumā pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, kuriem nesen bijis insults, tika novērots paaugstināts sepšes biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo, 0,70 % pret 0,49 % [RR 1,43 (95 % ticamības intervāls 1,00-2,06)]; fatālas sepšes biežums bija paaugstināts telmisartāna grupas pacientiem (0,33 %) pret placebo grupas pacientiem (0,16 %) [RR 2,07 (95 % ticamības intervāls 1,14 - 3,76)]. Novērotais paaugstinātais sepšes gadījumu biežums telmisartāna lietotājiem var būt sagādīšanās vai arī saistīts ar līdz šim nezināmu mehānismu.

Divos lielos randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar ACE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Epidemioloģiskie pētījumi ir pierādījuši, ka ilgstoša ārstēšana ar hidrohlortiazīdu samazina kardiovaskulāro saslimšanu un mirstības iespējamību.

Fiksētās telmisartāna/hidrohlortiazīda devas kombinācijas ietekme uz mirstību un kardiovaskulārajām saslimšanām pašlaik nav zināma.

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95% TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95% TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95% TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaicīga hidrohlortiazīda un telmisartāna ordinēšana veseliem cilvēkiem neietekmēja vienas vai otras substances farmakokinētiskās īpašības.

Uzsūkšanās

Telmisartāns: Pēc perorālas ordinēšanas maksimālā telmisartāna koncentrācija tiek sasniegta 0,5 – 1,5 stundās. Telmisartāna 40 mg un 160 mg devu absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi 42 % un 58 %. Pārtika nedaudz samazina telmisartāna bioloģisko pieejamību, samazinot laukumu zem vielas koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) par apmēram 6 % 40 mg zāļu devai un apmēram 19 % 160 mg devai. Trīs stundas pēc telmisartāna ordinēšanas plazmas koncentrācija bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai zāles ordinēja tukšā dūšā vai ar pārtiku. Nelielas AUC samazināšanās dēļ nav sagaidāma terapeitiskās iedarbības samazināšanās. Atkārtoti nozīmējot, nenovēro būtisku telmisartāna uzkrāšanos plazmā.

Hidrohlortiazīds: Pēc perorālas Tolucombi ordinēšanas maksimālā hidrohlortiazīda koncentrācija tiek sasniegta pēc 1,0 – 3,0 stundām. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda kumulatīvo nieru ekskreciju, absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 60 %.

Izkliede

Telmisartāns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,5 %), galvenokārt ar albumīnu un alfa 1-skābo glikoproteīnu. Telmisartāna šķietamais izklijes tilpums ir apmēram 500 litri, kas parāda saistību audos.

Hidrohlortiazīda saistība ar plazmas olbaltumvielām ir 68 % un šķietamais izklijes tilpums ir 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformācija

Telmisartāns tiek metabolizēts konjugācijas ceļā līdz farmakoloģiski neaktīvam acilglikuronīdam. Šis pamatsavienojuma glikuronīds ir vienīgais metabolīts, ko identificēja cilvēkiem. Pēc vienas ar ^{14}C – iezīmēta telmisartāna devas, veicot radioaktivitātes mērījumus plazmā, glikuronīdi ir apmēram 11 %. Telmisartāna metabolismā nav iesaistīts citohroma P450 izoenzīms.

Hidrohlortiazīds cilvēka organismā nemetabolizējas.

Eliminācija

Telmisartāns: Pēc intravenozas vai perorālas ar ^{14}C – iezīmēta telmisartāna ordinēšanas lielākā daļa (>97 %) izdalās fēcēs žults ekskrecijas ceļā. Urīnā izdalītais daudzums ir ļoti niecīgs. Kopējais plazmas klīrenss pēc perorālas telmisartāna ordinēšanas ir >1500 ml/min. Terminālais eliminācijas pusperiods ir >20 stundas.

Hidrohlortiazīds gandrīz viss izdalās ar urīnu nemainītā veidā. Apmēram 60 % perorālās devas eliminējas 48 stundu laikā. Renālais klīrenss ir apmēram 250-300 ml/min. Hidrohlortiazīda terminālais eliminācijas pusperiods ir 10 – 15 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Telmisartāns: perorāli ordinējot 20-160 mg lielas devas, telmisartāna farmakokinētika nav lineāra proporcionāli lielākas plazmas koncentrācijas kāpuma dēļ (C_{\max} un AUC) attiecībā pret devas palielināšanos.

Hidrohlortiazīdam ir raksturīga lineāra farmakokinētika.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika neatšķiras gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

Dzimums

Telmisartāna plazmas koncentrācija ir 2 – 3 reizes augstāka sievietēm nekā vīriešiem. Tomēr klīniskajos pētījumos pierādīts, ka tam nav būtiskas ietekmes uz asinsspiediena reakciju vai ortostatiskās hipotensijas biežuma palielināšanos sievietēm. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir vērojama arī tendence, ka sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, hidrohlortiazīda koncentrācija plazmā ir lielāka. Pastāv uzskats, ka šim faktam nav klīniski svarīgas nozīmes.

Nieru funkcijas traucējumi

Nieru ekskrecija telmisartāna klīrensu neietekmē. Balstoties uz nelielo pieredzi ar pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 60 ml/min, vidēji apmēram 50 ml/min), pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva īpaši nav jāpielāgo. Telmisartānu no asinīm nevar izdalīt ar hemodialīzi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem hidrohlortiazīda eliminācijas laiks ir samazināts. Tipiskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klīrensu vidēji 90 ml/min hidrohlortiazīda eliminācijas pusperiods palielinājās. Pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā eliminācijas pusperiods ir apmēram 34 stundas.

Aknu funkcijas traucējumi

Farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem pierādīja, ka absolūtā bioloģiskā pieejamība palielinās gandrīz līdz 100 %. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem nemainās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskos drošuma pētījumos telmisartāna un hidrohlortiazīda vienlaicīgas ievadīšanas rezultātā normotensīvām žurkām un suņiem devās, kas salīdzināmas ar klīniski terapeitiskām devām, netika iegūti papildu dati, kādi iegūti par katru sastāvdaļu atsevišķi. Toksikoloģisko pētījumu rezultātiem humānajā terapijā nav svarīga nozīme.

Preklīniskajos pētījumos iegūtie toksikoloģisko pētījumu rezultāti ar angiotensīna konvertējošā enzīma

inhibitoriem un angiotensīna II receptoru antagonistiem liecina par samazinātiem sarkano asins šūnu parametriem (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrīts), izmaiņām nieru hemodinamikā (palielināts atlieku slāpekļis asinīs un kreatinīns), palielinātu plazmas renīna aktivitāti, jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju un kuņģa gļotādas bojājumiem. Kuņģa bojājumus dzīvniekiem var novērst/uzlabot ar perorālām nātrija hlorīda šķīduma pārtikas piedevām un tiem dzīvojot grupās. Suņiem tika novērota nieru kanāliņu dilatācija un atrofija. Uzskata, ka šie fakti ir saistīti ar telmisartāna farmakoloģisko aktivitāti.

Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, taču telmisartāna toksisku devu lietošanas laikā tika novērots efekts uz pēcnācēju postnatālo attīstību, piemēram, ķermeņa masas samazināšanās un novēlota acu atvēršanās.

Pētījumos *in vitro* netika pierādīta telmisartāna mutagenitāte un būtiska klastogēna aktivitāte, un netika pierādīta kancerogenitāte žurkām un pelēm. Pētījumi ar hidrohloriazīdu parādīja apšaubāmus genotoksicitātes vai kancerogenitātes efektus atsevišķiem eksperimentāliem modeļiem. Tomēr plašā pieredze izmantojot hidrohloriazīdu humānajā terapijā nepierādīja saistību starp tā lietošanu un neoplazmu biežuma pieaugumu.

Par iespējamo telmisartāna/hidrohloriazīda kombinācijas toksisko ietekmi uz augli skatīt 4.6. apakšpunktā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hidroksipropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mannīts
Meglumīns
Povidons (K30)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija hidroksīds (E524)
Nātrija stearilfumarāts
Sorbīts (E420)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteri (OPA/Al/PVH folija//Al folija): 3 gadi
Blisteri (OPA/Al/PE folija ar desikantu//Al folija): 2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (OPA/Al/PVH folija//Al folija): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 un 100 x 1 tablete kastītē.
Blisteri (OPA/Al/PE folija ar desikantu//Al folija): 14 x 1 un 98 x 1 tablete kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletes

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 tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 13. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartanum*) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 114 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā) un 294,08 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas līdz dzeltenīgi baltas no vienas puses un dzelteni lāsumainas no otras puses, divslāņu, abpusēji izliektas, ovālas tabletes, tabletes izmēri 18 mm x 9 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana.

Tolucombi fiksēto devu kombināciju (80 mg telmisartāna/25 mg hidrohlortiazīda) ordinē pieaugušajiem, kuru asinsspiedienu neizdodas pietiekami kontrolēt ar Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartāna/12,5 mg hidrohlortiazīda), vai pieaugušajiem, kuru asinsspiediens iepriekš stabilizēts, lietojot telmisartānu un hidrohlortiazīdu atsevišķi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tolucombi ordinē pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi kontrolēt ar telmisartāna monoterapiju.

Pirms pārejas uz fiksēto kombināciju katra no abām aktīvās vielas devām jāpielāgo individuāli. Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu pāreju no monoterapijas uz fiksēto devu kombināciju.

- Tolucombi 80 mg/25 mg var ordinēt vienu reizi dienā pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pienācīgi kontrolēt ar Tolucombi 80 mg/12,5 mg vai pacientiem, kuru asinsspiediens iepriekš stabilizēts, lietojot telmisartānu un hidrohlortiazīdu atsevišķi.

Tolucombi ir pieejams arī 40 mg/12,5 mg un 80 mg/12,5 mg stiprumā.

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams periodiski kontrolēt nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ordinēt vairāk kā

vienu devu Tolucombi 40 mg/12,5 mg dienā. Tolucombi ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tiazīdi jāordinē ar piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pediātriskā populācija

Tolucombi drošuma un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tolucombi tabletes jālieto iekšķīgi vienreiz dienā, uzdzerot šķidrumu, un tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret kādu no aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (jo hidrohlortiazīds pieder pie sulfonamīdu atvasinājumiem).
- Grūtniecības otrais vai trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Holestāze un obstruktīvas žultsceļu slimības.
- Smagi aknu bojājumi.
- Smagi nieru bojājumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalciēmija.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) Tolucombi lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna II receptoru antagonistu lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsaņem alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tolucombi nedrīkst ordinēt pacientiem ar holestāzi, obstruktīvām žultsceļu slimībām vai smagu aknu mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo telmisartāns galvenokārt izvadās ar žulti. Ir sagaidāms, ka šiem pacientiem telmisartāna aknu klīrenss samazināsies.

Turklāt Tolucombi piesardzīgi jāordinē pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komas iestāšanos. Nav klīniskas pieredzes Tolucombi lietošanā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Renovaskulārā hipertensija

Ja pacientiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošas nieres artērijas stenozi ordinē zāles, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, palielinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Tolucombi nedrīkst ordinēt pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav datu par Tolucombi lietošanu pacientiem ar nesenu transplantētu nieru. Ir neliela pieredze ordinējot Tolucombi pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, tādēļ periodiski jākontrolē kālija, kreatinīna un urīnskābes līmenis serumā. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, ordinējot tiazīdus, ir iespējama azotēmija.

Intravaskulāra šķidrumsa tilpuma samazināšanās

Pacientiem ar intravaskulāra šķidrumsa tilpuma un/vai nātrija samazināšanos pēc intensīvas terapijas ar diurētiskiem līdzekļiem, sāls ierobežojumiem uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ, iespējama simptomātiska hipotensija, it īpaši pēc pirmās zāļu devas lietošanas. Šie stāvokļi jānovērš pirms Tolucombi ordinēšanas.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Citi stāvokļi ar aktivizētu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kuru asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piem., pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimībām, ieskaitot nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju, un, retos gadījumos, akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Primārais aldosteronisms

Pacientiem ar primāro aldosteronismu parasti nav efektīvi antihipertensīvie līdzekļi, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu. Tādēļ Tolucombi ordinēt nav ieteicams.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citus vazodilatatorus, pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju, jāordinē īpaši piesardzīgi.

Metabolisms un ietekme uz endokrīno sistēmu

Tiazīdu lietošana var pazemināt glikozes toleranci, turpretim diabēta pacientiem, kuri lieto insulīnu vai pretdiabēta zāles vienlaicīgi ar telmisartānu, var rasties hipoglikēmija. Tādēļ, šiem pacientiem ieteicama glikozes līmeņa kontrole asinīs; insulīna vai antidiabētisko zāļu pielāgošana var būt nepieciešama. Tiazīdu terapijas laikā slēptais cukura diabēts var kļūt par manifestu..

Diurētiskā terapija ar tiazīdu ir bijusi saistīta ar holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos, tomēr Tolucombi saturošā 12,5 mg hidrohlortiazīda deva to praktiski neietekmē. Dažiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tiazīdiem, iespējama hiperurikēmija vai podagras paasināšanās.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Visiem pacientiem diurētisko līdzekļu lietošanas laikā jāveic periodiska seruma elektrolītu kontrole piemērotos laika intervālos.

Tiazīdi, ieskaitot hidrohlortiazīdu, var izraisīt šķidrumsa vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (ieskaitot hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisko alkalozu). Šķidrumsa vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma simptomi ir sausums mutē, slāpes, astēnija, letarģija, miegainība, nemierīgums, muskuļu sāpes vai krampji, muskuļu gurdums, hipotensija, oligūrija, tahikardija, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, tādi kā slikta dūša vai vemšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- Hipokaliēmija

Lai gan lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus ir iespējama hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar telmisartānu var samazināt diurētisko līdzekļu izraisīto hipokaliēmiju. Hipokaliēmijas risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar pastiprinātu diurēzi anamnēzē, pacientiem ar iespējamu nepietiekamu elektrolītu iekšķīgu lietošanu un pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- Hiperkaliēmija

Savukārt: Tolucombi sastāvdaļa telmisartāns, sakarā ar antagonismu pret angiotensīna II (AT₁) receptoriem, var izsaukt hiperkaliēmiju. Lai gan, ordinējot Tolucombi, klīniski nozīmīgi hiperkaliēmijas gadījumi netika konstatēti, tomēr hiperkaliēmijas attīstīšanās riska faktori ir nieru darbības traucējumi un/vai sirds mazspēja, kā arī cukura diabēts. Ordinējot Tolucombi kopā ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kāliju saturošām uztura piedevām vai kāliju saturošiem sāls aizvietotājiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- Hiponatriēmija un hipohlorēmiskā alkalozē

Nav pierādījumu, ka Tolucombi samazinātu vai aizkavētu diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīdu līmeņa samazināšanās ir galvenokārt mērena un parasti ārstēšana nav nepieciešama.

- Hiperkalciēmija

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt periodisku un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Šādos gadījumos tiazīdu lietošana jāpārtrauc un jāveic epitēlijķermenīšu funkcijas testi.

- Hipomagnēmija

Ir pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagnēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze, sorbīts un nātrijs

Šīs zāles satur laktozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur 294,08 mg sorbīta katrā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 5 mg/kg/dienā, ja ķermeņa masa ir 58,8 kg. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu. Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi lietotu zāļu biopieejamību. Pacienti, kuri sver 58,8 kg vai mazāk, ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Etniskās atšķirības

Tāpat kā visu citu angiotensīna II antagonistu gadījumā, telmisartāna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība melnādainiem pacientiem ir nedaudz vājāka nekā pacientiem ar citādu ādas krāsu, iespējams tādēļ, ka melnādainiem pacientiem ar hipertensiju biežāk ir zems renīna līmenis.

Citi

Tāpat kā ar jebkuru antihipertensīvu līdzekli, pārmērīga asinsspiediena samazināšana ar telmisartānu pacientiem ar išēmisko kardiopātiju un išēmisko kardiovaskulāro slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Vispārējie

Pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē vai bez tām, iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu, bet ir biežāk novērojamas pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē.

Ir dati, ka lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus, hidrohlortiazīdu ieskaitot, iespējama sistēmiskās sarkanās vilkēdes paasināšanās vai aktivizēšanās.

Ziņots par fotosensibilizācijas reakciju gadījumiem, lietojot tiazīdu diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja fotosensibilizācijas reakcijas rodas ārstēšanas laikā, ieteicams pārtraukt ārstēšanu. Ja atkārtota diurētiska līdzekļa lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, ieteicams aizsargāt atklātās ķermeņa daļas no saules vai mākslīgā UVA starojuma.

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīds (pieder pie sulfonamīdiem) var izraisīt idiosinkratisku reakciju, kas rada dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, akūtu pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma pasliktināšanās vai sāpes acīs un parasti tie rodas stundu vai nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas uzsākšanas. Neārstēta slēgta kakta glaukoma var radīt neatgriezenisku redzes zudumu. Sākotnējā ārstēšana ir nekavējoša hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Tūlītēja terapeitiska vai ķirurģiska ārstēšana var būt nepieciešama, ja intraokulārais spiediens saglabājas nekontrolējams. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt saistīti ar alerģiju pret sulfonamīdu vai penicilīnu anamnēzē.

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Tolucombi lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Litijs

Vienlaicīgi ordinējot litiju ar angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoriem, ir iespējama atgriezeniska litija koncentrācijas serumā un toksicitātes palielināšanās. Par šādiem gadījumiem reti tiek ziņots, ordinējot kopā ar angiotensīna II receptoru antagonistiem (tostarp ar Tolucombi). Vienlaicīga litija un Tolucombi ordinēšana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tomēr nepieciešams izmantot šādu zāļu kombināciju, rūpīgi jākontrolē litija līmenis serumā.

Zāles, kuru lietošana saistīta ar kālija zudumu un hipokaliēmiju (piem., citi kāliju izdalošie diurētiskie līdzekļi, laksatīvie līdzekļi, kortikosteroīdi, AKTH, amfotericīns, karbenoksolons, penicilīna G nātrija sāls, salicilskābe un tās atvasinājumi).

Ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar hidrohlortiazīda-telmisartāna kombināciju, jākontrolē kālija līmenis plazmā. Šīs zāles var potencēt hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas var palielināt kālija līmeni vai izraisīt hiperkaliēmiju (piem., AKE inhibitori, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kāliju saturošas pārtikas piedevas, kāliju saturoši sāls aizvietotāji, ciklosporīns un citas zāles, kā heparīna nātrija sāls).

Ja šīs zāles ordinē vienlaicīgi ar hidrohlortiazīda-telmisartāna kombināciju, ieteicams kontrolēt kālija līmeni plazmā. Balstoties uz pieredzi, ka citu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotensīna sistēmu, vienlaicīga lietošana ar iepriekšminētajām zālēm, iespējams, paaugstina kālija līmeni serumā, tāpēc tā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kuru iedarbību izmaina kālija līmenis serumā

Vienlaicīgi lietojot Tolucombi kopā ar zālēm, kuru iedarbību ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piem., sirds glikozīdi, antiaritmiskie līdzekļi), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā un EKG. Tas jāveic arī vienlaicīgi lietojot zāles (kas ietver arī dažus antiaritmiskos līdzekļus), kuras ir hipokaliēmijas izraisīti faktori, kas var izsaukt *torsades de pointes* aritmiju:

- I a klases antiaritmiskie līdzekļi (piem., hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds),
- III klases antiaritmiskie līdzekļi (piem., amiodarons, sotalolols, dofetilīds, ibutilīds),
- daži antipsihotiskie līdzekļi (piem., tioridazīns, hlorpromazīns, levomepromazīns, trifluoperazīns, ciamemazīns, sulpirīds, sultoprīds, amisulprīds, tiaprīds, pimozīds, haloperidols, droperidols),
- citi (piem., bepridils, cisaprīds, difemanils, eritromicīns IV, halofantrīns, mizolastīns, pentamidīns, sparfloksacīns, terfenadīns, vinkamīns IV).

Sirds glikozīdi

Tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas aritmijas sākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to saglabātu terapeitiskā diapazonā.

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Telmisartāns var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu hipotensīvo efektu.

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pretdiabēta līdzekļi (perorālie hipoglikēmiskie līdzekļi un insulīns)

Var būt nepieciešama hipoglikēmisko līdzekļu devas korekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metformīns

Metformīns jāordinē piesardzīgi laktacidozes riska dēļ, ko varētu izsaukt iespējamā hidrohlortiazīda izraisītā funkcionālā nieru mazspēja.

Holestiramīns un žultsskābi saistoši sveķi

Anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē samazinās hidrohlortiazīda absorbcija.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSAID)

NPL (piem., acetilsalicilskābe pretiekaisuma dozēšanas režīmā, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var samazināt tiazīdu diurētisko līdzekļu diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo angiotensīna II receptoru antagonistu iedarbību.

Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar traucētu nieru darbību) vienlaicīga angiotensīna II receptoru antagonistu un ciklooksigenāzi inhibējošu līdzekļu ordinēšana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, tostarp iespējama akūta nieru mazspēja, kas parasti ir pārejoša. Tādēļ kombinācijas ordinēšana jāveic piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina adekvāta hidratācija un jāapsver nieru funkcijas kontrole pirms vienlaicīgas terapijas ordinēšanas un periodiski pēc tam.

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaicīga lietošana izraisīja līdz pat 2,5 kārtīgu ramiprila un ramiprilāta AUC₀₋₂₄ un C_{max} paaugstināšanos. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Asinsspiedienu paaugstinājošie amīni (piem., noradrenalīns)

Presoro amīnu iedarbība var pavājināties.

Nedepolarizējoši skeleta muskulatūras relaksanti jeb miorelaksanti (piem., tubokurārīns)

Hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošo skeleta muskuļu relaksantu iedarbību.

Zāles podagras ārstēšanai (piem., probenecīds, sulfīnpirazons un alopurinols)

Tā kā hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā, var būt nepieciešamība atbilstoši pielāgot urīkozūrisko līdzekļu zāļu devas. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaicīgi ordinējot tiazīdus un alopurinolu, var palielināties alopurinola izraisītā paaugstinātas jutības reakciju biežums.

Kalcija sāļi

Tiazīdu diurētiskie līdzekļi var palielināt kalcija līmeni serumā, samazinātas ekskrēcijas dēļ. Ja jālieto kalciju saturošas pārtikas piedevas vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un kalcija devas atbilstoši jāpielāgo.

Bēta-blokatori un diazoksīds

Tiazīdi var izmainīt bēta-blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību.

Antiholīnērgiskās zāles (piem., atropīns, biperidēns)

Var paaugstināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu.

Amantadīns

Tiazīdi paaugstina amantadīna izraisīto blakusparādību risku.

Citotoksiskie līdzekļi (piem., ciklofosfamīds, metotreksāts)

Tiazīdi var samazināt citotoksisko līdzekļu nieru ekskrēciju un potencēt to mielosupresīvo iedarbību.

Balstoties uz farmakoloģiskām īpašībām, sagaidāms, ka turpmāk minētās zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo zāļu, arī telmisartāna hipotensīvo darbību: baklofēns, amifostīns.

Bez tam ortostatisku hipotensiju var paasināt alkohola, barbiturātu, narkotisku līdzekļu vai antidepresantu lietošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontraindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pietiekamu datu par Tolucombi lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiski pierādījumi par AKE inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AIIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ir ierobežota pieredze par hidrohlortiazīdu lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmā trimestra laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda darbības farmakoloģisko mehānismu, tā lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī var iespaidot fetoplacentāro perfūziju un radīt tādu efektus auglim un jaundzimušajam kā dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija. Sakarā ar plazmas apjoma samazināšanās un placentāras hipoperfūzijas risku, hidrohlortiazīdu nedrīkstētu lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas gadījumos, bez labvēlīga efekta uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtniecēm esenciālas hipertensijas ārstēšanā, izņemot atsevišķus gadījumus, kad nevar pielietot citu terapiju.

Barošana ar krūti

Sakarā ar informācijas trūkumu par Tolucombi lietošanu krūts barošanas laikā, Tolucombi nav rekomendējams krūts barošanas laikā un ieteicams piemeklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošuma profilu, īpaši, ja ar krūts pienu tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdains.

Hidrohlortiazīds nonāk mātes pienā nelielā daudzumā. Tiazīdi lielās devās, izraisot intensīvu diurēzi, var kavēt piena veidošanos. Tolucombi lietošana krūts barošanas laikā nav ieteicama. Ja Tolucombi tiek lietots krūts barošanas laikā, tad devai jābūt pēc iespējas mazākai.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos ne teltisartāna, ne hidrohlortiazīda efekti uz fertilitāti vīriešiem un sievietēm netika novēroti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tolucombi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tolucombi lietošanas laikā dažkārt var rasties reibonis vai miegainība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Visbiežāk ziņotā blakusparādība ir reibonis. Reti var rasties smaga angioedēma ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$).

Kopumā blakusparādību sastopamība un raksturs, lietojot teltisartānu/hidrohlortiazīdu 80 mg/25 mg, bija līdzīgi, kā lietojot teltisartānu/hidrohlortiazīdu 80 mg/12,5 mg. Blakusparādību biežumu neietekmēja devas, un netika parādīta sakarība ar pacientu dzimumu, vecumu vai rasi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Visos klīnisko pētījumu ziņojumos sastopamās blakusparādības un to biežums ($p \leq 0,05$), veicot ārstēšanu ar teltisartānu un hidrohlortiazīdu un salīdzinot ar placebo, norādītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Blakusparādības, kas novērotas katru sastāvdaļu ordinējot atsevišķi, bet nav novērotas klīniskajos pētījumos, var parādīties Tolucombi terapijas laikā.

Blakusparādības sarindotas pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Reti: Bronhīts, faringīts, sinusīts

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Sistēmiskās sarkanās vilkēdes paasinājums vai aktivizēšanās¹

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: Hipokaliēmija

Reti: Hiperurikēmija, hiponatriēmija

Psihiskie traucējumi

Retāk: Trauksme

Reti: Depresija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: Galvas reibonis

Retāk: Sinkope, parestēzija

Reti: Bezmiegs, miega traucējumi

Acu bojājumi

Reti: Redzes traucējumi, redzes miglošanās

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: Reibonis (*vertigo*)

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: Tahikardija, aritmijas

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: Hipotensija, ortostatiska hipotensija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: Elpas trūkums

Reti: Respiratora distresa sindroms (arī pneimonīts un plaušu tūska)

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: Caureja, sausums mutē, flatulence

Reti: Sāpes vēderā, aizcietējums, dispepsija, vemšana, gastrīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: Aknu darbības izmaiņas/aknu darbības traucējumi²

Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti: Angioedēma (arī ar letālu iznākumu), eritēma, nieze, izsitumi, hiperhidroze, nātrene

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: Sāpes mugurā, muskuļu spazmas, mialģija

Reti: Artralģija, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Retāk: Erektīlā disfunkcija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Sāpes krūtīs

Reti: Gripai līdzīga slimība, sāpes

Izmeklējumi

Retāk: Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs

Reti: Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis

¹ Pamatojas uz pēcreģistrācijas pieredzi

² Sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu *Atsevišķu blakusparādību apraksts*

Papildus informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Iepriekšējie ziņojumi par katras no sastāvdaļas blakusparādībām ir arī potenciālās Tolucombi blakusparādības, pat ja tās nav pieminētas klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm.

Telmisartāns:

Blakusparādību biežums bija vienāds gan ar placebo, gan ar telmisartānu ārstētiem pacientiem.

Kopumā ziņojumi par blakusparādību biežumu lietojot telmisartānu (41,4 %) ir salīdzināmi ar placebo (43,9 %), kas pierādīts placebo kontrolētajos pētījumos. Zemāk uzskaitīto blakusparādību biežums apvienots no klīnisko pētījumu ziņojumiem par hipertensijas pacientiem, kuri terapijā lietojuši telmisartānu vai pacientiem 50 gadu vecumā vai vecākiem ar paaugstinātu kardiovaskulāra notikuma risku.

Infekcijas un infestācijas

Retāk: Augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, ieskaitot cistītu

Reti: Sepse, ieskaitot letālu iznākumu³

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: Anēmija

Reti: Eozinofīlija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstināta jutība, anafilaktiskas reakcijas

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: Hiperkaliēmija

Reti: Hipoglikēmija (diabēta slimniekiem)

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: Bradikardija

Nervu sistēmas traucējumi

Reti: Miegainība

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: Klepus

Ļoti reti: Intersticiāla plaušu slimība³

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Reti: Diskomforta sajūta kuņģī

Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti: Ekzēma, zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti: Artroze, cīpslas sāpes

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: Nieru darbības traucējumi (arī akūta nieru mazspēja)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Astēnija

Izmeklējumi

Reti: Pazemināts hemoglobīna līmenis

³Sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu *Atsevišķu blakusparādību apraksts*

Hidrohloriazīds:

Hidrohloriazīds var izraisīt vai paasināt ar hipovolēmiju saistītus elektrolītu līdzsvara traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hidrohloriazīda monoterapijas izraisītās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir sekojošas:

Infekcijas un infestācijas

Nav zināmi: Sialadenīts

Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Nav zināmi: nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Reti: Trombocitopēnija (dažkārt ar purpuru)

Nav zināmi: Aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija, kaulu smadzeņu darbības nomākums, leukopēnija, neitropēnija, agranulocitoze

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: Anafilaktiskas reakcijas, paaugstināta jutība

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: Nekontrolēts cukura diabēts

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: Hipomagnēmija

Reti: Hiperkalciēmija

Ļoti reti: Hipohlorēmiskā alkaloze

Nav zināmi: Anoreksija, samazināta ēstgriba, elektrolītu līdzsvara traucējumi, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hipovolēmija

Psihiskie traucējumi

Nav zināmi: Nemiers

Nervu sistēmas traucējumi

Reti: Galvassāpes

Nav zināmi: Vieglis reibonis

Acu bojājumi

Nav zināmi: Ksantopsija, dzīslenes izsvīdums, akūta miopija, akūta slēgta kakta glaukoma

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Nav zināmi: Nekrotizējošs vaskulīts

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Ļoti reti: Akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži: Slikta dūša
Nav zināmi: Pankreatīts, diskomforta sajūta kuņģī

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi
Nav zināmi: Hepatocelulāra dzelte, holestātiska dzelte

Ādas un zemādas audu bojājumi
Nav zināmi: Sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms, fotosensibilizācijas reakcijas, ādas vaskulīts, toksiska epidermāla nekrolīze, daudzformu eritēma

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Nav zināmi: Vājums

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Nav zināmi: Intersticiālais nefrīts, nieru bojājums, glikozūrija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Nav zināmi: Pireksija

Izmeklējumi
Nav zināmi: Paaugstināts triglicerīdu līmenis

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izmainīta aknu darbība/aknu darbības traucējumi

Visbiežāk aknu darbības izmaiņas/aknu darbības traucējumi novēroti pēcreģistrācijas periodā japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rasties šīm blakusparādībām.

Sepse

PRoFESS pētījumā tika novērots paaugstināts sepse biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo. Šie gadījumi var būt sagādīšanās vai saistīti ar līdz šim nezināmu mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Intersticiālas plaušu slimības gadījumi ir novēroti pēcreģistrācijas periodā saistībā ar īslaicīgu telmisartāna lietošanu. Tomēr cēloniska saistība nav atzīta.

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par telmisartāna pārdozēšanu cilvēkam ir maz datu. Cik lielu daudzumu hidrohlortiazīda ir iespējams izvadīt ar hemodialīzes palīdzību, nav zināms.

Simptomi

Vispamanāmākie telmisartāna pārdozēšanas simptomi bija hipotensija un tahikardija. Ziņots arī par bradikardiju, reiboni, vemšanu, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu deficīta attīstību (hipokaliēmiju un hipohlorēmiju) un hipovolēmiju, ko izraisa pārāk intensīva diurēze. Visbiežāk sastopamās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Ar vienlaicīgu sirds glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu lietošanu saistītas hipokaliēmijas rezultātā ir iespējamās muskulatūras spazmas un/vai sirds aritmijas pastiprināšanās.

Terapija

Telmisartānu nevar izvadīt ar hemodialīzi. Pacients uzmanīgi jānovēro, jāveic simptomātiska un uzturoša terapija. Pasākumi ir atkarīgi no tā, pirms cik ilga laika zāles ir ieņemtas, kā arī no simptomu smaguma pakāpes. Ieteicams izraisīt vemšanu un/vai skalot kuņģi. Pārdozēšanas ārstēšanā var izmantot aktivēto ogli. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, nekavējoties jādod sāls un tilpuma aizvietotāji.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi; angiotensīna II antagonisti un diurētiskie līdzekļi, ATK kods: C09DA07.

Tolucombi ir kombinēts angiotensīna II receptoru antagonista telmisartāna un tiazīdu diurētiskā līdzekļa hidrohlortiazīda zāles. Šo ingredientu kombinācijai piemīt savstarpēji papildinoša antihipertensīva iedarbība, kas asinsspiedienu pazemina lielākā mērā nekā katrs komponents atsevišķi. Tolucombi lietošana vienu reizi dienā ir efektīvāka un asinsspiediena pazemināšanu veic vienmērīgāk visā terapeitiskās devas amplitūdā.

Darbības mehānisms

Telmisartāns ir perorāli lietojams, efektīvs un specifisks angiotensīna II receptoru 1 apakštipa (AT1) antagonists. Telmisartāns ar ļoti lielu afinitāti izspiež angiotensīnu II no tā saistīšanās vietas ar AT1 apakštipa receptoriem, no kuras ir atkarīga zināmā angiotensīna II iedarbība. Telmisartānam nepiemīt nekāda agonista aktivitāte attiecībā pret AT1 receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās ar AT1 receptoriem. Saistība ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, ieskaitot AT2 un citus mazāk tipiskus AT receptorus. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, ne arī to iespējamās pārmērīgas stimulācijas efekts ar angiotensīnu II, kura līmeni paaugstina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns neinhibē cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns neinhibē angiotensīna konvertējošo enzīmu (kināzi II), kurš noārda arī bradikinīnu. Tādēļ nav sagaidāms, ka tas varētu potencēt ar bradikinīnu saistītās blakusparādības.

Ordinējot 80 mg telmisartāna veseliem brīvprātīgajiem, gandrīz pilnīgi tiek inhibēts angiotensīna II izraisītais asinsspiediena paaugstinājums. Inhibējošais efekts saglabājas 24 stundas un ir vērojams līdz pat 48 stundām.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētiskais līdzeklis. Tiazīdu antihipertensīvās iedarbības mehānisms nav pilnībā zināms. Tiazīdi iedarbojas uz nieru kanāliņiem, ietekmējot elektrolītu reabsorbcijas mehānismu, tieši palielinot nātrija un hlorīdu ekskrēciju aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās iedarbības dēļ samazinās plazmas tilpums, palielinās renīna aktivitāte plazmā, palielinās aldosterona sekrēcija, kas, savukārt, palielina kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un samazina kālija koncentrāciju serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokāde, ko nodrošina telmisartāna vienlaicīgā lietošana, novērš šī diurētiskā līdzekļa radīto kālija zudumu. Hidrohlortiazīda diurētiskā iedarbība sākas apmēram pēc 2 stundām, maksimumu sasniedzot pēc 4 stundām, un tā iedarbība ilgst apmēram 6-12 stundas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā iedarbība pakāpeniski parādās 3 stundu laikā. Maksimālais asinsspiedienu pazeminošais efekts tiek sasniegts 4-8 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas un tas saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Antihipertensīvais efekts saglabājas konstants 24 stundas pēc devas ieņemšanas, ieskaitot pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas, kas pierādīts ar ambulatoriem asinsspiediena mērījumiem. Tas ir apliecināts, veicot mērījumus maksimālās iedarbības laikā un tieši pirms nākamās devas (ar placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos pēc 40 mg un 80 mg telmisartāna devas iepakojuma un maksimuma punkta attiecība vienmēr pārsniedza 80 %).

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns samazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa frekvenci. Telmisartāna antihipertensīvā iedarbība ir salīdzināma ar citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem (tas ir pierādīts klīniskajos pētījumos, salīdzinot telmisartānu ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohloriazīdu un lizinoprilu).

Dubultmaskētā kontrolētā klīniskā pētījumā (n=687 pacientiem vērtēta efektivitāte) cilvēkiem bez atbildes reakcijas uz 80 mg/12,5 mg kombināciju sākotnējais 80 mg/25 mg kombinācijas asinsspiedienu pazeminošais efekts, salīdzinot ar turpmāku 80 mg/25 mg kombinācijas lietošanu, bija 2,7/1,6 mmHg (SAS/DAS) (pielāgots vidējo pārmaiņu atšķirība, salīdzinot ar sākumstāvokli). Novērošanas pētījumā 80 mg/25 mg kombinācija vēl turpināja pazemināt asinsspiedienu (veidojot kopējo pazeminājumu par 11,5/9,9 mmHg (SAS/DAS)).

Apkopotā divu līdzīgu 8 nedēļu dubultmaskētu placebo kontrolētu klīnisko pētījumu salīdzinājumā ar valsartānu/hidrohloriazīdu 160 mg/25 mg (n=2121 pacientiem vērtēta efektivitāte) analizē konstatēta nozīmīgi lielāka asinsspiediena pazemināšanās par 2,2/1,2 mmHg (SAS/DAS) (attiecīgi pielāgots vidējo pārmaiņu no sākumstāvokļa atšķirība) par labu telmisartāna/hidrohloriazīda 80 mg/25 mg kombinācijai).

Pēkšņi pārtraucot ārstēšanu ar telmisartānu, asinsspiediens pakāpeniski vairākās dienās atgriežas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas, bez izteiktas atsienas hipertensijas. Klīniskajos pētījumos, salīdzinot divus antihipertensīvās terapijas veidus, sausa klepus gadījumi daudz mazāk bija sastopami pacientiem, kuriem ordinēja telmisartānu, nekā pacientiem, kuriem ordinēja angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitorus.

Kardiovaskulārā profilakse

ONTARGET klīniskajā pētījumā (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Rampril Global Endpoint Trial*) salīdzināja telmisartāna, ramiprila un telmisartāna un ramiprila kombinācijas ietekmi uz kardiovaskulāro iznākumu 25 620 pacientiem vecumā no 55 gadiem, kuriem anamnēzē bija koronāro artēriju slimība, insults, TIL, perifēro artēriju slimība vai 2. tipa cukura diabēts, kā arī bija pierādījumi par mērķorgānu bojājumu (piemēram, retinopātiju, kreisā kambara hipertrofiju, makro- vai mikroalbuminūriju), kas ir kardiovaskulāru notikumu riska populāciju.

Pacientus nejaušināti iedalīja vienā no trīs šādām terapijas grupām: telmisartāns 80 mg (n = 8542), ramiprils 10 mg (n = 8576) vai telmisartāna 80 mg un ramiprila 10 mg kombinācija (n = 8502), un pacientu vidējais novērošanas laiks bija 4,5 gadi.

Telmisartānam un ramiprilam bija līdzīga ietekme, samazinot primāro salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija sastrēguma sirds mazspējas dēļ. Primārā mērķa kritērija sastopamība telmisartāna (16,7 %) un ramiprila (16,5 %) grupā bija līdzīga. Telmisartāna un ramiprila grupas risku attiecība bija 1,01 (97,5 % TI 0,93 – 1,10, p (līdzvērtīguma) = 0,0019, ja robeža ir 1,13). Visu cēloņu mirstības biežums telmisartāna un ramiprila grupā bija attiecīgi 11,6 % un 11,8 %.

Vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā mērķa kritērija – kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults, kas bija primārais mērķa kritērijs atsauces pētījumā HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kurā ramiprila ietekmi salīdzināja ar placebo – telmisartāna

un ramiprila iedarbība bija līdzīga [0,99 (97,5 % TI 0,90 – 1,08, p (līdzvērtīguma) = 0,0004].

TRANSCEND klīniskajā pētījumā pacientus ar AKE-I nepanesību, bet citādi atbilstošus iekļaušanas kritērijiem, kādi tika piemēroti ONTARGET klīniskā pētījumā, nejaušināti iedalīja telmisartāna 80 mg (n = 2954) vai placebo (n = 2972) grupā, abus šos līdzekļus lietojot papildus standartaprūpei. Vidējais novērošanas laiks bija 4 gadi un 8 mēneši. Primārā saliktā mērķa kritērija (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija sastrēguma sirds mazspējas dēļ) statistiski nozīmīgas sastopamības atšķirības [15,7 % telmisartāna grupā un 17,0 % placebo grupā ar riska attiecību 0,92 (95 % TI 0,81 – 1,05, p = 0,22)] nekonstatēja. Salīdzinot ar placebo, ieguva pierādījumus par labvēlīgu telmisartāna ietekmi uz iepriekš noteiktu sekundāru salikto mērķa kritēriju, ko veidoja kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults [0,87 (95 % TI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Pierādījumu par labvēlīgu ietekmi uz kardiovaskulāro mirstību (riskā attiecība 1,03, 95 % TI 0,85 – 1,24) nebija.

Pacientiem telmisartāna grupā par klepu un angioedēmu ziņoja retāk nekā pacientiem ramiprila grupā, savukārt par hipotensiju biežāk ziņoja telmisartāna grupā.

Telmisartāna kombinācija ar ramiprilu nesniedza papildu ieguvumu, salīdzinot ar ramiprila vai telmisartāna monoterapiju. Kardiovaskulārā mirstība un visu cēloņu izraisīta mirstība kombinācijas grupā radās biežāk. Bez tam kombinētās terapijas grupā nozīmīgi biežāk radās hiperkaliēmija, nieru mazspēja, hipotensija un ģībonis. Tādēļ šai pacientu grupā telmisartāna un ramiprila kombinācijas lietošana nav ieteicama.

PRoFESS („*Prevention Regimen for Effectively avoiding Secondary Strokes*”) pētījumā pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, kuriem nesen bijis insults, tika novērots paaugstināts sepse biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo, 0,70 % pret 0,49 % [RR 1,43 (95 % ticamības intervāls 1,00-2,06)]; fatālas sepse biežums bija paaugstināts telmisartāna grupas pacientiem (0,33 %) pret placebo grupas pacientiem (0,16 %) [RR 2,07 (95 % ticamības intervāls 1,14 - 3,76)]. Novērotais paaugstinātais sepse gadījumu biežums telmisartāna lietotājiem var būt sagādīšanās vai arī saistīts ar līdz šim nezināmu mehānismu.

Divos lielos randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Epidemioloģiskie pētījumi ir pierādījuši, ka ilgstoša ārstēšana ar hidrohlortiazīdu samazina kardiovaskulāro saslimšanu un mirstības iespējamību.

Fiksētās telmisartāna/hidrohlortiazīda devas kombinācijas ietekme uz mirstību un kardiovaskulārajām saslimšanām pašlaik nav zināma.

Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95% TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95% TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95% TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaicīga hidrohlortiazīda un telmisartāna ordinēšana veseliem cilvēkiem neietekmēja vienas vai otras substances farmakokinētiskās īpašības.

Uzsūkšanās:

Telmisartāns: Pēc perorālas ordinēšanas maksimālā telmisartāna koncentrācija tiek sasniegta 0,5 – 1,5 stundās. Telmisartāna 40 mg un 160 mg devu absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi 42 % un 58 %. Pārtika nedaudz samazina telmisartāna bioloģisko pieejamību, samazinot laukumu zem vielas koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) par apmēram 6 % 40 mg zāļu devai un apmēram 19 % 160 mg devai. Trīs stundas pēc telmisartāna ordinēšanas plazmas koncentrācija bija līdzīga neatkarīgi no tā, vai zāles ordinēja tukšā dūšā vai ar pārtiku. Nelielas AUC samazināšanās dēļ nav sagaidāma terapeitiskās iedarbības samazināšanās. Atkārtoti nozīmējot, nenovēro būtisku telmisartāna uzkrāšanos plazmā.

Hidrohlortiazīds: Pēc perorālas Tolucombi ordinēšanas maksimālā hidrohlortiazīda koncentrācija tiek sasniegta pēc 1,0 – 3,0 stundām. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda kumulatīvo nieru ekskreciju, absolūtā bioloģiskā pieejamība ir apmēram 60 %.

Izkliede:

Telmisartāns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,5 %), galvenokārt ar albumīnu un alfa 1-skābo glikoproteīnu. Telmisartāna šķietamais izklijes tilpums ir apmēram 500 litri, kas parāda saistību audos.

Hidrohlortiazīda saistība ar plazmas olbaltumvielām ir 68 % un šķietamais izklijes tilpums ir 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformācija:

Telmisartāns tiek metabolizēts konjugācijas ceļā līdz farmakoloģiski neaktīvam acilglikuronīdam. Šis pamatsavienojuma glikuronīds ir vienīgais metabolīts, ko identificēja cilvēkiem. Pēc vienas ar ¹⁴C – iezīmēta telmisartāna devas, veicot radioaktivitātes mērījumus plazmā, glikuronīdi ir apmēram 11 %. Telmisartāna metabolismā nav iesaistīts citohroma P450 izoenzīms.

Hidrohlortiazīds cilvēka organismā nemetabolizējas.

Eliminācija

Telmisartāns: Pēc intravenozas vai perorālas ar ^{14}C – iezīmēta telmisartāna ordinēšanas lielākā daļa (>97 %) izdalās fēcēs žults ekskrecijas ceļā. Urīnā izdalītais daudzums ir ļoti niecīgs. Kopējais plazmas klīrenss pēc perorālas telmisartāna ordinēšanas ir >1500 ml/min. Terminālais eliminācijas pusperiods ir >20 stundas.

Hidrohlortiazīds gandrīz viss izdalās ar urīnu nemainītā veidā. Apmēram 60 % perorālās devas eliminējas 48 stundu laikā. Renālais klīrenss ir apmēram 250-300 ml/min. Hidrohlortiazīda terminālais eliminācijas pusperiods ir 10 – 15 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Telmisartāns: perorāli ordinējot 20-160 mg lielas devas, telmisartāna farmakokinētika nav lineāra proporcionāli lielākas plazmas koncentrācijas kāpuma dēļ (C_{\max} un AUC) attiecībā pret devas palielināšanos.

Hidrohlortiazīdam ir raksturīga lineāra farmakokinētika.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika neatšķiras gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

Dzimums

Telmisartāna plazmas koncentrācija ir 2 – 3 reizes augstāka sievietēm nekā vīriešiem. Tomēr klīniskajos pētījumos pierādīts, ka tam nav būtiskas ietekmes uz asinsspiediena reakciju vai ortostatiskās hipotensijas biežuma palielināšanos sievietēm. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir vērojama arī tendence, ka sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, hidrohlortiazīda koncentrācija plazmā ir lielāka. Pastāv uzskats, ka šim faktam nav klīniski svarīgas nozīmes.

Nieru funkcijas traucējumi

Nieru ekskrecija telmisartāna klīrensu neietekmē. Balstoties uz nelielo pieredzi ar pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 60 ml/min, vidēji apmēram 50 ml/min), pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva īpaši nav jāpielāgo.

Telmisartānu no asinīm nevar izdalīt ar hemodialīzi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem hidrohlortiazīda eliminācijas laiks ir samazināts. Tipiskos pētījumos pacientiem ar kreatinīna klīrensu vidēji 90 ml/min hidrohlortiazīda eliminācijas pusperiods palielinājās. Pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā eliminācijas pusperiods ir apmēram 34 stundas.

Aknu funkcijas traucējumi

Farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem pierādīja, ka absolūtā bioloģiskā pieejamība palielinās gandrīz līdz 100 %. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem nemainās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti papildus preklīniskie pētījumi ar fiksētās devas 80 mg/25 mg kombināciju.

Preklīniskos drošuma pētījumos telmisartāna un hidrohlortiazīda vienlaicīgas ievadīšanas rezultātā normotensīvām žurkām un suņiem devās, kas salīdzināmas ar klīniski terapeitiskām devām, netika iegūti papildu dati, kādi iegūti par katru sastāvdaļu atsevišķi. Toksikoloģisko pētījumu rezultātiem humānajā terapijā nav svarīga nozīme.

Preklīniskajos pētījumos iegūtie toksikoloģisko pētījumu rezultāti ar angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotensīna II receptoru antagonistiem liecina par samazinātiem sarkano asins šūnu parametriem (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrīts), izmaiņām nieru hemodinamikā (palielināts atlieku slāpekļis asinīs un kreatinīns), palielinātu plazmas renīna aktivitāti, jukstaklomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju un kuņģa gļotādas bojājumiem. Kuņģa bojājumus dzīvniekiem var novērst/uzlabot ar perorālām nātrija hlorīda šķīduma pārtikas piedevām un tiem dzīvojot grupās. Suņiem tika novērota nieru kanāliņu dilatācija un atrofija. Uzskata, ka šie fakti ir saistīti ar telmisartāna farmakoloģisko aktivitāti.

Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, taču telmisartāna toksisku devu lietošanas laikā tika novērots efekts uz pēcnācēju postnatālo attīstību, piemēram, ķermeņa masas samazināšanās un novēlota acu atvēršanās.

Pētījumos *in vitro* netika pierādīta telmisartāna mutagenitāte un būtiska klastogēna aktivitāte, un netika pierādīta kancerogenitāte žurkām un pelēm. Pētījumi ar hidrohlortiazīdu parādīja apšaubāmus genotoksicitātes vai kancerogenitātes efektus atsevišķiem eksperimentāliem modeļiem. Tomēr plašā pieredze izmantojot hidrohlortiazīdu humānajā terapijā nepierādīja saistību starp tā lietošanu un neoplazmu biežuma pieaugumu.

Par iespējamo telmisartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas toksisko ietekmi uz augli skatīt 4.6. apakšpunktā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hidroksipropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mannīts
Meglumīns
Povidons (K30)
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija hidroksīds (E524)
Nātrija stearilfumarāts
Sorbīts (E420)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteri (OPA/Al/PVH folija//Al folija): 3 gadi
Blisteri (OPA/Al/PE folija ar desikantu//Al folija): 2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešams īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (OPA/Al/PVH folija//Al folija): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 un 100 x 1 tablete kastītē.
Blisteri (OPA/Al/PE folija ar desikantu//Al folija): 14 x 1 un 98 x 1 tablete kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 13. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. Punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

Atjaunotais RPP jāiesniedz līdz CHMP noteiktais termiņš.

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletes
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu un sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete.

Blisteris (OPA/Al/PVH folija//Al folija):

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

Blisteris (OPA/Al/PE folija ar desikantu//Al folija):

14 x 1 tablete
98 x 1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletes
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Tikai uz blisteriem pa 7 tabletēm

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletes
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu un sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete.

Blisteris (OPA/Al/PVH folija//Al folija):

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

Blisteris (OPA/Al/PE folija ar desikantu//Al folija):

14 x 1 tablete
98 x 1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletes
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Tikai uz blisteriem pa 7 tabletēm

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletes
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 25 mg hidrohlorortiazīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu un sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete.

Blisteris (OPA/Al/PVH folija//Al folija):

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

Blisteris (OPA/Al/PE folija ar desikantu//Al folija):

14 x 1 tablete
98 x 1 tablete

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletes
telmisartanum/hydrochlorothiazidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Tikai uz blisteriem pa 7 tabletēm

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletes

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletes

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletes

telmisartanum/hydrochlorothiazidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tolucombi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tolucombi lietošanas
3. Kā lietot Tolucombi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tolucombi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tolucombi un kādam nolūkam tās lieto

Tolucombi ir divu aktīvo vielu telmisartāna un hidrohlortiazīda kombinācija vienā tabletē. Abas šīs vielas palīdz nodrošināt augsta asinsspiediena kontroli.

- Telmisartāns pieder zāļu grupai, ko sauc par angiotensīna II receptoru antagonistiem. Angiotensīns-II ir viela, kas veidojas Jūsu organismā un sašaurina asinsvadus, tādējādi paaugstinot Jūsu asinsspiedienu. Telmisartāns bloķē angiotensīna II iedarbību, tas izsauc asinsvadu atslābināšanos, un Jūsu asinsspiediens pazeminās.
- Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par tiazīda diurētiskiem līdzekļiem, kas veicinot urīna izdalīšanos, izraisa Jūsu asinsspiediena pazemināšanos.

Augsts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos. Dažos gadījumos tas var izraisīt sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspēju, insultu vai aklumu. Parasti pirms bojājumu parādīšanās nav augsta asinsspiediena simptomu, tādēļ nepieciešams regulāri mērīt asinsspiedienu, lai apstiprinātu, ka tas ir normas robežās.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) lieto augsta asinsspiediena (esenciālas hipertensijas) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediena pietiekamu kontroli nav iespējams nodrošināt, lietojot tikai telmisartānu.

Tolucombi (80 mg/25 mg) lieto augsta asinsspiediena (esenciālas hipertensijas) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem asinsspiediena pietiekamu kontroli nav iespējams nodrošināt, lietojot tikai Tolucombi 80 mg/12,5 mg vai pacientiem, kuriem asinsspiediena kontrole panākta ar atsevišķu telmisartāna un hidrohlortiazīda lietošanu.

2. Kas jāzina pirms Tolucombi lietošanas

Nelietojiet Tolucombi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret hidrohlortiazīdu vai kādiem citiem sulfonamīdu atvasinājumiem;
- ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Ieteicams izvairīties no Tolucombi lietošanas arī

- grūtniecības sākumā – skatīt apakšpunktu par grūtniecību.);
- ja Jums ir smaga aknu patoloģija, piemēram, holestāze vai žultsceļu aizsprostojums (traucēta žults izdalīšanās no aknām un žultspūšļa) vai kāda cita smaga aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka Jūsu asinīs ir zems kālija vai augsts kalcijs līmenis, kas ārstēšanas gaitā neuzlabojas;
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, informējiet savu ārstu vai farmaceitu pirms Tolucombi lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tolucombi lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijis kāds no turpmāk nosauktajiem stāvokļiem vai slimībām:

- Zems asinsspiediens (hipotensija), ko var būt izraisījusi dehidratācija (pārlieks ūdens zudums no organisma) vai sāļu deficīts sakarā ar diurētisko līdzekļu lietošanu, diēta ar mazu sāls saturu, caureja, vemšana vai hemodialīze.
- Nieru slimība vai nieru transplantāts.
- Nieru artēriju stenoze (vienu vai abas nieres apgādājošo asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirds darbības traucējumi.
- Diabēts.
- Podagra.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā vienlaicīgi ar dažādu asins minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Sistēmiska Lupus erythematosus (to sauc arī par “vilkēdi” jeb SLE) – slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam.
- Aktīvās vielas sastāvdaļa hidrohlortiazīds var izraisīt neparastu reakciju, kas rada pasliktinātu redzi un sāpes acīs. Tie var būt šķidruma uzkrāšanās acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdums) vai paaugstināta acu spiediena simptomi un var rasties stundu vai nedēļu laikā pēc Tolucombi lietošanas. Ja to neārstē, var rasties neatgriezenisks redzes bojājums.
- Ja Jums ir bijis ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. Tolucombi lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību.
- Ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc Tolucombi lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Konsultējieties ar ārstu pirms Tolucombi lietošanas, ja Jūs lietojat:

- digoksīnu.
- kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - ACE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
 - aliskirēnu.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Tolucombi lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat šajā periodā (skatīt apakšpunktu par grūtniecību).

Hidrohlortiazīda lietošana Jūsu organismā var izraisīt elektrolītu līdzsvara traucējumus. Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu tipiskie simptomi ir sausums mutē, vājums, letarģija, miegainība, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša (šķebināšana), vemšana, muskuļu noguruma sajūta un patoloģiski paātrināta sirdsdarbība (vairāk nekā 100 sitieni minūtē). Ja Jums ir kāda no minētajām parādībām, pastāstiet par to savam ārstam.

Jums jāpastāsta savam ārstam arī, ja Jums ir paaugstināta ādas jutība pret saules starojumu ar saules apdeguma simptomiem (piemēram, apsārtumu, niezi, pietūkumu, čūlām), kas rodas ātrāk nekā parasti.

Ķirurģiskas operācijas vai anestēzijas gadījumā Jums savam ārstam ir jāpastāsta, ka lietojat Tolucombi.

Tolucombi asinsspiediena pazeminošā iedarbība melnādainiem pacientiem var būt zemāka.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Tolucombi šādos gadījumos”.

Bērni un pusaudži

Tolucombi lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Tolucombi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāsamazina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums kādu zāļu lietošana var būt jāpārtrauc. Minētais īpaši attiecas uz turpmāk nosauktajām zālēm, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar Tolucombi:

- Litiju saturošas zāles, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kuru lietošana ir saistīta ar zemu kālija līmeni asinīs (hipokaliēmiju), piemēram, citi diurētiskie (urīndzenošie) līdzekļi, caurejas līdzekļi (piemēram, rīcinēļļa), kortikosteroīdi (piemēram, prednizons), AKTH (hormons), amfotericīns (pretsēnīšu līdzeklis), karbenoksolons (lieto pret čūlām mutes dobumā) un penicilīna G nātrija sāls (antibiotisks līdzeklis), kā arī salicilskābe un tās atvasinājumi.
- Zāles, kuru lietošana var paaugstināt kālija līmeni asinīs, tādas kā kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kālija piedevas, kāliju saturošie sāļi aizvietotāji, AKE inhibitori, ciklosporīni (imūnsistēmu nomācošas zāles) un citas zāles, piemēram, heparīna nātrija sāls (antikoagulants).
- Sirds zāles (piemēram, dīgoksīns), kuru darbību ietekmē kālija līmeņa serumā izmaiņas vai zāles Jūsu sirds ritma kontrolei (piemēram, hinidīns, disopiramīds, amiodarons, sotalols), zāles garīgo slimību ārstēšanai (piemēram, tioridazīns, hlorpromazīns vai levomepromazīns) un citas zāles (piemēram, sparfloksacīns, pentamidīns) vai zāles alerģisku reakciju ārstēšanai (piemēram, terfenadīns).
- Zāles cukura diabēta ārstēšanai (insulīns vai iekšķīgi lietojamas zāles, piemēram, metformīns).
- Holestiramīns un holestipols, zāles tauku līmeņa asinīs samazināšanai.
- Zāles, kas paaugstina asinsspiedienu, piemēram, noradrenalīns.
- Muskuļus atslābinošas zāles, piemēram, tubokurārīns.
- Kalciju saturoši līdzekļi un/vai D vitamīna piedevas.
- Antihoļīnērgiskas zāles (zāles, kuras lieto dažādu traucējumu ārstēšanai, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, kustību traucējumu, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības un kā anestēzijas līdzekli) tādas kā atropīns un biperidēns.
- Amantadīns (zāles Parkinsona slimības ārstēšanai un arī vīrusu izraisītu dažu slimību ārstēšanai un profilaksei).
- Citas zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai, kortikosteroīdi, pretsāpju līdzekļi (piemēram, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)), pretvēža līdzekļi, zāles pret podagru vai artrītu.
- Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Tolucombi” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Dīgoksīns.

Tolucombi lietošana var pastiprināt citu zāļu vai zāļu ar asinsspiedienu mazinošās iedarbības potenciālu (piem. baklofēns, amifostīns) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Turklāt, zemu asinsspiedienu var pastiprināt alkohols, barbiturāti, narkotikas vai antidepresanti.

Jūs to variet novērot kā reiboni pieceļoties. Gadījumā, ja Tolucombi lietošanas laikā ir jāpielāgo šo citu zāļu deva, Jums ir jākonsultējas ar savu ārstu.

Tolucombi iedarbība var kļūt vājāka, ja lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu).

Tolucombi kopā ar uzturu un alkoholu

Jūs varat lietot Tolucombi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Izvairieties no alkohola lietošanas, ja neesat konsultējies ar ārstu. Alkohols var pastiprināt asinsspiediena pazemināšanos un/vai pastiprināt reiboni un ģībšanas sajūtu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Visticamāk, ārsts Jums ieteiks pārtraukt Tolucombi lietošanu jau pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība ir iestājusies un aizvietot Tolucombi ar citām zālēm. Tolucombi lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat pēc trešā grūtniecības mēneša.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Tolucombi lietošana nav ieteicama mātēm bērna barošanas ar krūti laikā. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem Tolucombi lietošanas laikā ir reibonis un noguruma sajūta. Ja Jums ir reibonis vai noguruma sajūta, nevadiet transportlīdzekli un ar iekārtām nestrādājiet.

Tolucombi satur laktozi, sorbītu un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg satur 147,04 mg sorbīta katrā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 5 mg/kg/dienā, ja ķermeņa masa ir 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg un Tolucombi 80 mg/25 mg satur 294,08 mg sorbīta katrā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 5 mg/kg/dienā, ja ķermeņa masa ir 58,8 kg. Pacientiem, kuri sver 58,8 kg vai mazāk, jāņem vērā, ka sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Tolucombi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Tolucombi deva ir viena tablete dienā. Centieties ieņemt tableti vienā un tai pašā dienas laikā. Tolucombi var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot nelielu ūdeni vai cita bezalkoholiska dzēriena. Tas ir svarīgi, ka lietojat Tolucombi katru dienu, kamēr vien Jūsu ārsts nav norādījis savādāk.

Ja Jums ir aknu funkcijas traucējumi, parasti dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg/12,5 mg vienu reizi dienā.

Ja esat lietojis Tolucombi vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis par daudz tablešu, Jums var rasties pazemināta asinsspiediena simptomi un

ātra sirdsdarbība. Ir ziņojumi arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, vemšanu, samazinātu nieru funkciju, ieskaitot nieru mazspēju. Hidrohlortiazīda iedarbības rezultātā iespējama nozīmīga asinsspiediena pazemināšanās un zems kālija līmenis asinīs, kas var izpausties kā slikta dūša, miegainība un muskuļu krampji un/vai neregulāra sirdsdarbība saistībā ar vienlaicīgu zāļu (tādu kā *digitalis* (uzpirkstītes) vai dažu antiaritmisko zāļu) lietošanu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu vai tuvākās ārstniecības iestādes pirmās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Tolucombi

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, lūdzu, neuztraucieties! Lietojiet kārtējo devu, tiklīdz atceraties un turpiniet kā iepriekš. Ja neesat tableti lietojis visu dienu, ieņemiet to nākošajā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas!

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja novērojat jebkuru no uzskaitītajiem simptomiem:

Sepse* (parasti dēvēta par asinssaindēšanos), ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā, straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioedēma), pūslīšu veidošanās uz ādas un ādas augšējā slāņa lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze); Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem) vai ar nezināmu biežumu (toksiska epidermas nekrolīze), bet ir ārkārtīgi nopietnas, tādēļ pacientiem nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana un jāmeklē ārsta palīdzība. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt letāli. Paaugstināta sepse sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Tolucombi gadījumā.

Tolucombi Iespējamās blakusparādības:

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
Reibonis.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):
Zems kālija līmenis asinīs, trauksme, ģībonis (sinkope), tirpšanas sajūta (parestēzija), griešanās sajūta (vertigo), ātra sirdsdarbība (tahikardija), sirds ritma traucējumi, zems asinsspiediens, pēkšņa asinsspiediena samazināšanās pieceloties, apgrūtināta elpošana (elpas trūkums), caureja, sausuma sajūta sausums mutē, flatulence, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, muskuļu sāpes, erektilā disfunkcija (nespēja panākt vai uzturēt erekciju), sāpes krūtīs, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):
Plaušu iekaisums (bronhīts), sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasināšanās (slimība, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam un izsauc locītavu sāpes, ādas izsitumus un drudzi), rīkles sāpes, deguna blakusdobumu iekaisums, nomākts garastāvoklis (depresija), iemigšanas grūtības (bezmiegs), redzes traucējumi, apgrūtināta elpošana, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās (gremošanas traucējumi), slikta dūša (vemšana), kuņģa iekaisums (gastrīts), aknu darbības izmaiņas (japāņu pacientiem ir lielāks risks rasties šīm blakusparādībām), ādas apsārtums (eritēma), alerģiskas reakcijas, piemēram, nieze vai izsitumi, pastiprināta svīšana, nātrene, locītavu sāpes (artralģija) un ekstremitāšu sāpes, muskuļu krampji, gripai līdzīga slimība, sāpes, zems nātrija līmenis, paaugstināts kreatinīna, aknu enzīmu vai kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.

Nevēlamas reakcijas par katru no sastāvdaļām ir arī potenciālās Tolucombi blakusparādības, pat ja tās nav pieminētas klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm.

Telmisartāns

Pacientiem, kuri lieto tikai telmisartānu, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

Augšējo elpceļu infekcija (piemēram, rīkles sāpes, deguna blakusdobumu iekaisums, iesnas), urīnceļu infekcijas, sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis, lēna sirdsdarbība (bradikardija), nieru darbības traucējumi, arī akūta nieru mazspēja, vājums, klepus.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

Mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija), nopietnas alerģiskas reakcijas (piemēram, paaugstinātas jutības, anafilaktiska reakcija, zāļu izraisīti izsitumi), pazemināts cukura līmenis asinīs (diabēta pacientiem), kuņģa darbības traucējumi, ekzēma (ādas bojājums), artroze, cīpslu iekaisums, pazemināts hemoglobīna (asins olbaltums) līmenis, miegainība.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 cilvēkiem):

Progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība)**

* Tas varēja notikt sagādīšanās pēc vai var būt saistīts ar vēl nezināmu mehānismu.

** Progresējoši plaušu audu bojājumu gadījumi ir novēroti telmisartāna lietošanas laikā. Tomēr cēloniska saistība ar telmisartānu nav atzīta.

Hidrohlortiazīds

Pacientiem, kuri lieto tikai hidrohlortiazīdu, ir aprakstītas šādas blakusparādības:

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

slikta dūša, zems magnija līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

trombocītu skaita samazināšanās asinīs, kas palielina asiņošanas risku vai zilumu veidošanās risku (asiņošanas izraisīti mazi violeti-sarkani punktiņi ādā vai citos audos), augsts kalcija līmenis asinīs, galvassāpes.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 cilvēkiem):

palielināts pH (traucēts skābju-sārmu līdzsvara izmaiņas) zema hlorīdu līmeņa asinīs dēļ, akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

Siekalu dziedzeru iekaisums, ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), asins šūnu skaita samazināšanās (vai pat trūkums), tostarp arī asins sarkano un balto šūnu skaita samazināšanās, smagas alerģiskas reakcijas, (piemēram, paaugstinātas jutības, anafilaktiska reakcija), vājāka apetīte vai tās zudums, nemiers, reibonis, neskaidra redze vai dzeltens redzes lauka fons, pasliktināta redze un sāpes acīs (iespējamais šķidrums uzkrāšanās acs asinsvadu slānī (dzīslenes izvīdums) vai akūtas miopijas, vai akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes), asinsvadu iekaisums (nekrotizējošs vaskulīts), aizkuņģa dziedzeru iekaisums, kuņģa darbības traucējumi, dzeltena āda vai acu krāsa (dzelte), *lupus* līdzīgs sindroms (stāvoklis, kas atdarina sistēmisko sarkano vilkēdi, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk pašam organismam), ādas izmaiņas (piemēram, ādas asinsvadu iekaisums) un pastiprināta jutība pret gaismu, izsitumi, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis (daudzformu eritēmas iespējamās pazīmes), vājums, nieru iekaisums vai to funkcijas traucējumi, glikoze urīnā (glikozūrija), drudzis, traucēts elektrolītu līdzsvars, augsts holesterīna līmenis asinīs, samazināts asiņu tilpums, paaugstināts glikozes līmenis, grūti kontrolējams glikozes līmenis asinīs/urīnā cukura diabēta pacientiem vai tauku līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas

arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#)*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tolucombi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tolucombi satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un hidrohlortiazīds.
Viena tablete satur 40 mg telmisartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
Viena tablete satur 80 mg telmisartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
Viena tablete satur 80 mg telmisartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir: hidroksipropilceluloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mannīts, meglumīns, povidons, (K30), sarkanais dzelzs oksīds (E172) – tikai 40 mg/12,5 mg un 80 mg/12,5 mg tabletēs, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrijs hidroksīds, (E524), nātrijs stearilfumarāts, sorbīts (E420) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172) – tikai 80 mg/25 mg tabletēs. Skatīt 2. punktu "Tolucombi satur laktozi, sorbītu un nātriju".

Tolucombi ārējais izskats un iepakojums

40 mg/12,5 mg tabletes: baltas līdz gandrīz baltas vai bāli rozā no vienas puses un rozā lāsumainas no otras puses, divslāņu, abpusēji izliektas, ovālas tabletes, tabletes izmēri 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg tabletes: baltas līdz gandrīz baltas vai bāli rozā no vienas puses un rozā lāsumainas no otras puses, divslāņu, abpusēji izliektas, ovālas tabletes, tabletes izmēri 18 mm x 9 mm.

80 mg/25 mg tabletes: baltas līdz dzeltenīgi baltas no vienas puses un dzeltenīgi lāsumainas no otras puses, divslāņu, abpusēji izliektas, ovālas tabletes, tabletes izmēri 18 mm x 9 mm.

Blisteri (OPA/Al/PVH folija//Al folija): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 un 100 x 1 tablete kastītē.

Blisteri (OPA/Al/PE folija ar desikantu//Al folija): 14 x 1 un 98 x 1 tablete kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom (Ziemeļrija)

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.