

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola ta' 40 mg/12.5 mg fiha 57 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 147.04 mg ta' sorbitol (E420).

Kull pillola ta' 80 mg/12.5 mg fiha 114 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 294.08 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

Bajda għal kważi bajda jew bajda fir-roża fuq naħa waħda u roża irħamata fuq in-naħa opposta ta' pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

Bajda għal kważi bajda jew bajda fir-roża fuq naħa waħda u roża irħamata fuq in-naħa opposta ta' pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 18 mm x 9 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni tad-demem għolja essenzjali.

It-taħlita fissa tad-doża ta' Tolucombi (40 mg telmisartan/12.5 mg ta' hydrochlorothiazide u 80 mg telmisartan/12.5 mg hydrochlorothiazide) hi indikata għal pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b'telmisartan waħdu.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Tolucombi għandu jittiehed f'pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b'telmisartan waħdu. It-titrazzjoni individwali tad-doża b'kull wieħed miż-żewġ komponenti hi rakkomandata qabel ma wieħed jaqleb għat-taħlita fissa tad-doża. Meta jkun klinikament xieraq, bidla diretta minn monoterapija għat-taħlita tista; tkun ikkunsidrata.

- Tolucombi 40 mg/12.5 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx

- ikkontrollata sew b'telmisartan 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12.5 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b'telmisartan 80 mg.

Indeboliment renali

Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif sa moderat, il-pożoloġija m'għandhiex taqbeż Tolucombi 40 mg/12.5 mg darba kuljum. Tolucombi mhuwiex indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. It-thiazides għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhux meħtieġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tolucombi fit tfal u l-adolesxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Tolucombi huma biex jingħataw darba kuljum mill-ħalq u għandhom jittieħdu flimkien ma' ammont adegwat ta' likwidu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sensittività eċċessiva għal sustanzi oħrajn derivati minn sulphonamides (għax hydrochlorothiazide hu prodott mediċinali derivat minn sulphonamide).
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Kolestasi u mard ostruttiv tal-marrara.
- Indeboliment epatiku sever.
- Indeboliment renali sever (rata ta' tneħħija ta' kreatinina ta' < 30 ml/min).
- Ipokalemija refrattarja, iperkalcemija.

L-użu fl-istess ħin ta' Tolucombi ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jinbdeu waqt it-tqala. Hlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandha tinbidlilhom il-kura għal waħda b'kura alternattiva b'mediċini kontra l-pessjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatement, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Indeboliment epatiku

Tolucombi m'għandux jingħata lil pazjenti b'kolestasi, b'disturbi ostruttivi tal-marrara jew li

għandhom insuffiċjenza epatika severa (ara sezzjoni 4.3), għax telmisartan hu eliminat fil-biċċa l-kbira tiegħu mal-bili. Jista' jkun mistenni li dawn il-pazjenti jkollhom rata mnaqqsa ta' tneħħija epatika għal telmisartan.

Flimkien ma' dan, Tolucombi għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika jew mard progressiv tal-fwied, għax tibdil żgħir fil-fluwidu u fil-bilanċ tal-elettroliti jista' jikkawża koma epatika. M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'Tolucombi f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Pressjoni għolja renovaskulari

Hemm riskju miżjud ta' pressjoni baxxa ħafna severa u insuffiċjenza renali meta pazjenti bi stenosi bilaterali fl-arterja renali jew bi stenosi tal-arterja għal kilwa waħda li tkun taħdem, ikunu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliwi

Tolucombi ma jridx jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx esperjenza dwar l-ghoti ta' Tolucombi f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliwi. L-esperjenza b'Tolucombi hi modesta f'dawk il-pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat, u għalhekk, monitoraġġ pejudiku tal-livelli tal-potassium, tal-kreatinina u tal-uric acid serum hu rakkomandat. Ażotemija assoċjata ma' thiazide diuretiku tista' sseħh f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa ħafna sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħh f'pazjenti li għandhom volum u/jew sodium li jkun tnaqqas minn terapija diuretika vigoruża, restrizzjoni tal-melħ fid-dieta, dijarea jew rimettar. Dawn il-kundizzjonijiet għandhom ikunu kkoreġuti qabel l-ghoti ta' Tolucombi.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizzjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Kundizzjonijiet oħrajn bl-istimulazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti fejn it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard prinċipali renali, li jinkludi stenosi tal-arterja renali), il-kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw din is-sistema kienet assoċjata ma' pressjoni baxxa ħafna akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.8).

Aldosteroniżmu primarju

Pazjenti b'aldosteroniżmu primarju generalment mhux ser jirrispondu għal prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu permezz tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' Tolucombi mhuwiex rakkomandat.

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomijopatija ipertropika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, għandha tingħata attenzjoni speċjali lil pazjenti li jbatu minn stenosi mitrali jew aortika, jew kardjomijopatija ipertropika ostruttiva.

Effetti metabolici u endokrinali

It-terapija b'thiazide tista' tindebolixxi t-tolleranza għall-glucose filwaqt li tista' sseħh ipoglicemija

f'pazjenti dijabetiċi li jkunu qed jirċievu terapija bl-iunsulina jew kontra d-dijabete u kura b'telmisartan. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-glucose fid-demm; aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-mediċini kontra d-dijabete jista' jkun meħtieġ, meta indikat. Dijabete mellitus moħbija tista' tohroġ waqt it-terapija b'thiazide.

Zieda fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi kienet assoċjata ma' terapija dijuretika b'thiazide; madankollu, bid-doża ta' 12.5 mg li hemm f'Tolucombi, effetti minimi kienu rrapportati, jew l-ebda effett.

L-iperurikemija tista' sseħħ, jew gotta franka tista' tiggrava, f'xi pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija b'thiazide.

Zbilanċ fl-elettroliti

Bħal kull pazjent li jkun qed jirċievi terapija dijuretika, il-livell tal-elettroliti fis-serum għandu jitkejjel f'intervalli xierqa.

It-thiazides, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew żbilanċ fl-elettroliti (li jinkludi ipokalemija, iponatremija u alkalozi ipokloremika). Sinjali ta' twissija ta' żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-halq, għatx, astenja, letarġija, nġhas, nuqqas ta' kwiet f'gismek, uġiġh fil-muskoli jew bugħawwieġ, għeja muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardja u disturbi gastro-intestinali bħal nawseja u rimettar (ara sezzjoni 4.8).

- Ipokalemija

Għalkemm l-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' dijuretiki ta' thiazide, terapija fl-istess ħin ma' telmisartan tista' tnaqqas l-ipokalemija li tkun ikkawżata mid-dijuretiku. Ir-riskju ta' ipokalemija hu akbar f'pazjenti biċ-ċirrozi tal-fwied, f'pazjenti li jkollhom dijuresi attiva, f'pazjenti li mhumiex jirċievu biżżejjed elettroliti mill-halq, u f'pazjenti li qed jirċievu terapija fl-istess bil-kortikosteroidi jew bl-ormon Adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjoni 4.5).

- Iperkalemija

Għal kuntrarju, minhabba l-antaġoniżmu tar-riċetturi ta' angiotensin II (AT₁) mill-komponent ta' telmisartan ta' Tolucombi, tista' sseħħ l-iperkalemija. Għalkemm iperkalemija klinikament sinifikanti ma kinitx dokumentata b'Tolucombi, fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' iperkalemija jinkludu insuffiċjenza renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb, u dijabete mellitus. Dijuretiki *potassium-sparing*, supplimenti tal-potassium jew sostituti tal-potassium li fihom il-melħ, għandhom jingħataw bl-attenzjoni flimkien ma' Tolucombi (ara sezzjoni 4.5).

- Iponatremija u alkalozi ipokloremika

M'hemm l-ebda evidenza li Tolucombi jista' inaqqas jew jimpedixxi iponatremija kkawżata mid-dijuretiki. In-nuqqas ta' chloride ġeneralment ikun ħafif u normalment ma jkollux bżonn ta' kura.

- Iperkalċemija

It-thiazides jistgħu jnaqqsu it-tneħħija ta' calcium ma' l-awrina u jikkawżaw zieda zġhira u intermittenti ta' calcium fis-serum fl-assenza ta' disturbi magħrufa tal-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemija notevoli tista' tkun evidenza ta' iperparatiroidiżmu moħbi. It-thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet għal funzjoni tal-paratirojde.

- Ipomanjesemija

Intwera li t-thiazides jistgħu jżidu t-tneħħija urinarja tal-magnesium, li jista' jirriżulta f'ipomanjesemija (ara sezzjoni 4.5).

Lactose, sorbitol u sodium

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Tolucombi 40 mg/12.5 mg fih 147.04 mg sorbitol f'kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 29.8 kg. Għandu jittieħed kont ta' l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess ħin kif ukoll teħid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-

kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għallużu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin.

Tolucombi 80 mg/12.5 mg fih 294.08 mg sorbitol f'kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 58.8 kg. Għandu jittiehed kont ta' l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll teħid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għallużu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin. Pazjenti li jiżnu 58.8 kg jew inqas b'intolleranza ereditarja tal-fruttozju (HFI, hereditary fructose intolerance) m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Differenzi etniċi

Bhal fil-każ tal-antagonisti l-oħrajn kollha tar-riċettur ta' angiotensin II, telmisartan jidher li hu inqas effettiv f'li jbaxxi l-pessjoni tad-demem f'nies suwed milli f'nies li mhumiex suwed, possibbilment minhabba l-prevalenza oghla ta' livelli baxxi ta' renin fil-popolazzjoni sewda bi pressjoni għolja.

Oħrajn

Bhal kull mediċina kontra l-pessjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv fil-pessjoni tad-demem f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew b'mard karjovaskulari iskemiku, jista' jirriżulta f'infart mijokardijaku jew f'puplesija.

Generali

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħhu f'pazjenti bi storja medika, jew mingħajrha, ta' allergija jew azzma tal-bronki, imma huma iktar possibbli f'pazjenti bi storja medika bhal din. It-tħarrix jew l-attivazzjoni ta' *lupus erythematosus* sistemiku kien irrappurtat bl-użu ta' diuretici ta' thiazide, li jinkludu hydrochlorothiazide.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' sensitività għad-dawl kienu rrappurtati b'diuretici ta' thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk matul il-kura sseħh reazzjoni ta' sensitività għad-dawl, hu rakkomandat li twaqqaf il-kura. Jekk l-għoti mill-ġdid tad-diuretiku jkun ikkunsidrat li hu meħtieġ, hu rakkomandat li tipprotegi ż-żoni esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Effużjoni korojdali, mijopja akuta u glawkoma ta' għeluq l-angolu (Angle-Closure Glaucoma)

Hydrochlorothiazide, li huwa sulfonamide, jista' jikkaguna reazzjoni idjosinkratika, li tirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopja temporanja akuta u glawkoma ta' għeluq l-angolu. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' tnaqqis fil-akutezza viżiva jew uġiġh fl-għajnejn u ġeneralment isehh fi żmien sigħat mill-bidu tat-teħid tal-mediċina. Jekk il-glawkoma ta' għeluq l-angoli akuta ma tiġix ittrattata dan jista' jwassal għal telf tal-vista permanenti. L-ewwel trattament hu li twaqqaf hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Trattament mediku jew kirurġiku malajr għandu mnejn jkollu jiġi kkonsidrat jekk il-pessjoni intraokulari jibqa' ma jiġix ikkontrollat. Fatturi ta' riskju li jistgħu jiżviluppaw il-glawgoma ta' għeluq l-angolu jistgħu jinkludu storja ta' silfonamide jew allergija bil-penicillin.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Ġie osservat riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta' ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta' ċellola skwamuża (SCC)] b'doża kumulattiva li tizdied ta' esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjoloġiċi bbażati fuq ir-Registru Nazzjonali tal-Kanċer tad-Danimarka. L-azzjonijiet ta' fotosensittività ta' HCTZ jistgħu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jiġu informati bir-riskju ta' NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b'mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrapportaw minnufih kull leżjoni suspettata fil-ġilda. Miżuri preventivi possibbli bhal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f'każ ta' esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda suspettati għandhom jiġu

eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjonijiet istoloġiċi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerga' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tossiċità respiratorja akuta

Ġew irrapportati każijiet severi rari ħafna ta' tossiċità respiratorja akuta, inkluż sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta (acute respiratory distress syndrome - ARDS) wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Edema pulmonari tipikament tiżviluppa fi żmien minuti sa s'ghat wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Fil-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorament pulmonari u ipotensjoni. Jekk ikun hemm suspett ta' dijanjożi ta' ARDS, Tolucombi għandu jitwaqqaf u għandu jingħata trattament xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħata lil pazjenti li preċedentement esperjenzaw ARDS wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Lithium

Żidiet riversibbli fil-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u t-tossiċità kienu rrappurtati bl-ghoti flimkien ta' lithium ma' inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin. Każijiet rari kienu irrappurtati wkoll b'antagonisti ta' riċetturi ta' angiotensin II (li jinkludu Tolucombi). L-ghoti flimkien ta' lithium u Tolucombi mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Jekk din it-taħlita turi li hi essenzjali, monitoraġġ bl-attenzjoni tal-livell tas-serum lithium hu rakkomandat matul użu fl-istess ħin.

Prodotti mediċinali marbuta ma' telf tal-potassium u ipokalemija (eż. dijuretiċi kaliuretiċi oħrajn, lassattivi, kortikosteroidi, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium, salicylic acid u derivattivi tiegħu).

Jekk tkun ser tingħata riċetta għal dawn il-mediċini mat-taħlita hydrochlorothiazide-telmisartan, il-monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma hu rakkomandat. Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq is-serum potassium (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium jew jikkagunaw iperkalemija (eż. inibituri ta' ACE, dijuretiċi *potassium-sparing*, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, cyclosporine jew prodotti mediċinali oħrajn, bħal heparin sodium).

Jekk tkun ser tingħata riċetta għal dawn il-prodotti mediċinali mat-taħlita hydrochlorothiazide-telmisartan, il-monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma hu rakkomandat. Ibażat fuq l-esperjenza ma' l-użu ta' prodotti mediċinali oħrajn li jnaqqsu l-effett tas-sistema renin-angiotensin, l-użu fl-istess ħin tal-prodotti mediċinali msemmija hawn fuq jista' jwassal għal żidiet fis-serum potassium, u għaldaqstant mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi fil-livell tal-potassium fis-serum

Monitoraġġ perjodiku tal-livell tal-potassium fis-serum u ECG huma rakkomandati meta Tolucombi jingħata ma' prodotti mediċinali affettwati minn disturbi fil-livell tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, u anti-arritimiċi) u mal-prodotti mediċinali li ġejjin li jinduċu torsades de pointes (li jinkludu xi anti-arritimiċi), bl-ipokalemija, li hi fattur li jippredisponi t-torsades de pointes.

- Anti-arritimiċi ta' Klassi Ia (eż.: quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Anti-arritimiċi ta' Klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- xi tipi ta' mediċini anti-psikotiċi: (eż. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- oħrajn: (eż. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine IV.)

Digitalis glycosides

Ipokalemija jew ipomanjesemija kkaġunati minn thiazide jiffavorixxu l-bidu ta' arritmija kkaġunata minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medji fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (49%) u fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (20%) ta' digoxin. Meta jinbeda, jiġi aġġustat u jiġi mwaqqaf telmisartan, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jinżammu l-livelli fil-medda terapewtika.

Mediċini oħrajn kontra l-pressjoni għolja

Telmisartan jista' jżid l-effett li jibaxxi l-pressjoni ta' mediċini oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza ogħla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali kontra d-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq u insulina)

Aġġustament fid-doża ta' prodotti mediċinali kontra d-dijabete jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Metformin

Metformin għandu jintuża bl-attenzjoni: hemm riskju ta' aċidożi lattikali kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali marbuta ma' hydrochlorothiazide.

Cholestyramine u colestipol resins

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide hu indebolit fil-preżenza ta' reżini tal-iskambju enajoniċi.

Prodotti mediċinali mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f'korsijiet ta' dożaġġ kontra l-infjammazzjoni, inibituri ta' COX-2 u NSAIDs mhux selettivi) jistgħu jnaqqsu l-effetti diuretici, natriuretici u kontra l-pressjoni għolja ta' thiazide, u l-effetti kontra l-pressjoni għolja tal-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II. F'xi pazjenti li għandhom il-funzjoni renali kompromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b'funzjoni renali kompromessa), l-għoti flimkien ta' antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II u mediċini li jinibixxu cyclo-oxygenase, jista' jirriżulta f' deterjorament addizzjonali tal-funzjoni renali, li jinkludi l-possibbiltà ta' insuffiċjenza akuta renali, li normalment tkun reversibbli. Għalhekk, it-taħlita għandha tingħata bl-attenzjoni, speċjalment lil persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jingħataw l-ilma b'mod adegwat u għandha tingħata konsiderazzjoni lill-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapija fl-istess ħin u perjodikament wara dan.

Fi studju wieħed, l-għoti flimkien ta' telmisartan u ramipril wassal għal żieda ta' sa 2.5 darbjet fl-AUC₀₋₂₄ u C_{max} ta' ramipril u ramiprilat. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa.

Pressor amines (eż. noradrenaline)

L-effett ta' pressor amines jista' jitnaqqas.

Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumiex depolarizzanti (eż. tubocurarine)

L-effett tar-rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumiex depolarizzanti jista' jissahħah b'hydrochlorothiazide

Prodotti mediċinali użati fil-kura għal gotta (eż. probenecid, sulfinpyrazone u allopurinol):

Aġġustament fid-dożaġġ ta' mediċini urikosurici jista' jkun meħtieġ għax hydrochlorothiazide jista' jżid il-livell ta' uric acid fis-serum. Żieda fid-dożaġġ ta' probenecid jew ta' sulfinpyrazone tista' tkun meħtieġa. L-għoti flimkien ta' thiazide jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet minħabba sensitività eċċessiva għal allupurinol.

Calcium salts

Diuretici thiazide jistgħu jżidu l-livelli tal-calcium fis-serum minħabba tnaqqis fit-tneħħija. Jekk tkun ser tingħata ricetta għal supplimenti tal-calcium jew prodotti mediċinali li jnaqqsu t-tneħħija tal-

calcium (eż. terapija tal-vitamina D), il-livelli tal-calcium fis-serum għandu jkun immonitorat u d-dożaġġ tal-calcium għandu jkun aġġustata b'mod xieraq.

Imblokkaturi beta u diazoxide

L-effett iperglicemiku ta' imblokkaturi beta u ta' diazoxide jista' jżied bit-thiazides.

Mediċini anti-kolinerġiċi (eż. atropine u biperiden) jistgħu jżidu l-bijodisponibilità ta' diuretici tat-tip thiazide billi jnaqqsu moviment spontanju gastrointestinali u r-rata tat-tbatil tal-istonku.

Amantadine

It-thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi ikkawżati minn amantadine.

Mediċini ċitotossiċi (eż. cyclophosphamide, methotrexate)

Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi u jsaħħu l-effetti majelosuppressivi tagħhom.

Ibbażat fuq il-proprjetajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ipotensivi tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu telmisartan: Baclofen, amifostine.

Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demm baxxa hafna meta wieħed ikun bilwieqfa tista' tigrava permezz tal-alkoħol, barbiturates, mediċini narkotiċi jew anti-dipressanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II hu kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Tolucombi f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklussiva; madankollu, zieda zghira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jkunu jeżistu għal din il-klassi ta' mediċini. Flief jekk it-tkomplija tal-kura bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandha tinbidlilhom il-kura għal waħda b'kura alternattiva b'mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatement, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva.

Espożizzjoni għall-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri hu magħruf li tikkaġuna fetotossicità (tnaqqis fil-funzjoni renali, oligoidramnios, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossicità fit-trabi tat-twelid (insufficjenza renali, pressjoni baxxa, iperkalemija). (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk tkun seħhet espożizzjoni għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala, hu rakkomandat li jsir kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijietom ikunu hađu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorothiazide matul it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru. Studji fuq l-annimali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jgħaddi minn ġol-plaċenta. Skont il-mekkanizmu farmakoloġiku tal-azzjoni ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni fetoplaċentali u jista' jikkawża effetti lil fetu u lil trabi tat-twelid bħal icterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għal edema waqt it-tqala, pressjoni għolja waqt it-tqala jew preeclampsia minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr l-effett utli fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f'nisa tqal hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn l-ebda kura oħra ma tkun tista' tintuża.

Treddiġh

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Tolucombi waqt il-perjodu ta' treddiġh, Tolucombi mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti aħjar waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Hydrochlorothiazide hu eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Thiazides f'doži għoljin li jikkawżaw dijuresi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta' Tolucombi mhux irrikkmandat waqt it-tqala. Jekk Tolucombi jintuża waqt it-treddiġh, id-doži għandhom ikunu baxxi kemm jista' jkun.

Fertilità

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, ma kienu osservati l-ebda effetti ta' telmisartan u hydrochlorothiazide fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tolucombi jista' jkollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Xi kultant jistgħu jseħħu sturdament jew nġhas meta wieħed ikun qed jieħu Tolucombi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar effett sekondarju komuni hu sturdament. Anġjoedema serja tista' sseħħ b'mod rari (f'inqas minn każ 1 f'kull 1,000 pazjent).

L-inċidenza totali ta' avvenimenti avversi rrapportati b'Tolucombi kienet komparabbli ma' dawg irrappurtati b'telmisartan waħdu fi provi kkontrollati u *randomised* li saru fuq 1471 pazjent li kienu *randomised* biex jirċievu telmisartan flimkien ma' hydrochlorothiazide (835) jew telmisartan biss (636). Ir-relazzjoni tal-effetti mhux mixtieqa assoċjati mad-doża ma' kinitx stabbilita, u l-effetti ma wrew l-ebda korrelazzjoni mas-sess, ma' l-età, jew mar-razza tal-pazjenti.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi kollha u li seħħew b'mod iktar frekwenti ($p \leq 0.05$) meta nġhata telmisartan flimkien ma' hydrochlorothiazide milli meta nġhata l-placebo, qed jintwerew hawn taħt skond il-klassi tas-sistema tal-organi. Reazzjonijiet avversi li huma magħrufa li jseħħu meta kull komponent jingħata waħdu, iżda li ma kinux osservati fil-provi kliniċi, jistgħu jseħħu matul il-kura b'Tolucombi.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skond kategoriji ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma jistgħux ikunu stmati mid-dejta disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skond is-serjetà taġġhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Rari:	Bronkrite, faringite, sinusite
Disturbi fis-sistema immuni	Rari:	Aggravament jew attivazzjoni ta' lupus erythematosus sistemiku ¹
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux komuni:	Ipokalemija,
	Rari:	Iperurikemija, iponatremija
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni:	Ansjetà
	Rari:	Dipressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni:	Sturdament
	Mhux komuni:	Sinkope, parestesija
	Rari:	Nuqqas ta' rquad, disturbi fl-irquad
Disturbi fl-għajnejn	Rari:	Disturbi tal-vista, vista mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni:	Vertigo
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni:	Takikardija, aritmiji
Disturbi vaskulari	Mhux komuni:	Pressjoni tad-demem baxxa, pressjoni tad-demem baxxa meta wiehed ikun bilwieqfa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni:	Dispneja
	Rari:	Problemi respiratorji (li jinkludu pnemonite u edima pulmonari)
Disturbi gastro-intestinali	Mhux komuni:	Dijarea, ħalq xott, gass
	Rari:	Ugħigh addominali, stitikezza, dispepsja, rimettar, gastrite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Rari:	Funzjoni epatika anormali/disturb fil-fwied ²
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Rari:	Anġjoedima (ukoll b'riżultat fatali), eritema, ħakk, raxx, iperidrosi, urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni:	Ugħigh fid-dahar, spażmi fil-muskoli, majalġja
	Rari:	Artralġja, bugħawwieġ fil-muskoli, ugħigh fir-riglejn jew fid-dirghajn
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni:	Disfunzjoni erettili
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux komuni:	Ugħigh fis-sider

Rari: Mard bhal dak tal-influenza, uġiġh

Investigazzjonijiet

Mhux komuni: Żieda tal-uric acid fid-demm

Rari: Żieda fil-kreatinina fid-demm, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, żieda fl-enzimi epatiċi fid-demm

1: Ibbażat fuq esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

2: Għal deskrizzjoni addizzjonali, jekk joghġbok ara s-sottosezzjoni, "*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*".

Informazzjoni addizzjonali dwar komponenti individwali

L-effetti mhux mixtieqa li kienu rrapportati qabel b'wieħed mill-komponenti individwali jistgħu jsaħħu l-effetti mhux mixtieqa b'Tolucombi, anki jekk dawn ma kinux osservati fil-provi kliniċi li saru fuq dan il-prodott.

Telmisartan:

L-effetti mhux mixtieqa seħħew bi frekwenza simili f'pazjenti li kieku kkurati bil-plaċebo u b'telmisartan.

L-inċidenza totali ta' avvenimenti avversi rrapportati b'telmisartan (41.4%) kienet ġeneralment komparabbli mal-plaċebo (43.9%) fil-provi li saru li kienu kkontrollati bil-plaċebo. Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li ġejjin, elenkati hawn taħt, ingabru mill-provi kliniċi kollha f'pazjenti kkurati b'telmisartan għal pressjoni għolja jew f'pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar li huma f'riskju għoli ta' avvenimenti kardjovaskulari.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Mhux komuni: Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-

Rari: apparat tal-awrina li tinkludi ċistite
Sepsis li tinkludi riżultat fatali³

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Mhux komuni: Anemija

Rari: Eosinofilja, tromboċitopenija

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet anafilattiċi

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux komuni: Iperkalemija

Rari: Ipoglicemija (f'pazjenti dijabetiċi)

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: Bradikardija

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari: Ngħas

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: Dispnea, sogħla

Rari ħafna: Mard interstizjali tal-pulmun³

Disturbi gastro-intestinali

Rari: Skonfort fl-istonku

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Rari:	Ekżema, eruzzjoni minhabba l-mediċina, eruzzjoni tossika tal-ġilda
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Rari:	Artosi, uġiġħ fit-tendini
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni:	Indeboliment renali (li jinkludi insuffiċjenza renali akuta)
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Mhux komuni:	Astenja
Investigazzjonijiet	
Rari:	Tnaqqis fl-emoglobina
3: Għal deskrizzjoni addizzjonali, jekk jogħġbok ara s-sottosezzjoni, “ <i>Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula</i> ”.	
<u>Hydrochlorothiazide:</u>	
Hydrochlorothiazide jista' jikkaguna jew iżid l-ipovolemija li tista' twassal għal żbilanċ fl-elettroliti (ara sezzjoni 4.4).	
Reazzjonijiet avversi ta' frekwenza mhux magħrufa rrapportati bl-użu ta' hydrochlorothiazide waħdu jinkludu:	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Mhux magħrufa:	Sijaladenite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Mhux magħrufa:	Kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari:	Tromboċitopenija (xi kultant b'purpura)
Mhux magħrufa:	Anemija aplastika, anemija emolitika, insuffiċjenza fil-funzjoni tal-mudullun, lewkopenija, newtrogenija, agranuloċitosi
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux magħrufa:	Reazzjonijiet anafilattiċi, sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Mhux magħrufa:	Kontroll inadegwat ta' dijabete <i>mellitus</i>
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni:	Ipomanjesimja
Rari:	Iperkalċemija
Rari hafna:	Alkalożi ipokloremika
Mhux magħrufa:	Anoreksja, tnaqqis fl-aptit, żbilanċ fl-elettroliti, iperkolesterolemija, ipergliċemija, ipovolemija
Disturbi psikjatriċi	
Mhux magħrufa:	Irrikwitezza
Disturbi fis-sistema nervuża	
Rari:	Uġiġħ ta' ras
Mhux magħrufa:	Rasek fl-arja

Disturbi fl-ġhajnejn Mhux magħrufa	Ksantopsija, effużjoni korojdali, mijopja akuta, glawkoma tal- għeluq tal-angolu akuta
Disturbi vaskulari Mhux magħrufa:	Vaskulite nekrotizzanti
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Rari ħafna:	Sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta (acute respiratory distress syndrome - ARDS) (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi gastro-intestinali Komuni: Mhux magħrufa:	Dardir Pankreatite, skonfort fl-istonku
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Mhux magħrufa:	Suffejra epatoċellulari, suffejra kolestatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Mhux magħrufa:	Sindrome qisu tal-lupus, reazzjonijiet ta' sensitività għad-dawl, vaskulite fil-ġilda, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi Mhux magħrufa:	Dgħufija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja Mhux magħrufa:	Nefrite interstizzjali, disfunzjoni renali, glikosurja
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata Mhux magħrufa:	Deni
Investigazzjonijiet Mhux magħrufa:	Żieda fit-triglycerides

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Funzjoni anormali tal-fwied/disturb fil-fwied

Il-biċċa l-kbira ta' każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied/disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, seħħew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Sepsis

Fil-prova PRoFESS, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' sepsis b'telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo. L-avveniment jista' jkun sejba b'kombinazzjoni jew hu marbut ma' mekkaniżmu li bħalissa mhux magħruf (ara sezzjoni 5.1).

Mard interstizzjali tal-pulmun

Każijiet ta' mard interstizzjali tal-pulmun ġew rapportati fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f'assoċjazzjoni temporali mat-teħid ta' telmisartan. Madanakollu, relazzjoni kawżali ma ġietx stabbilita.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Hemm informazzjoni limitata disponibbli għal telmisartan fir-rigward ta' doża eċċessiva fil-bnedmin. Il-grad sa fejn hydrochlorothiazide jitneħħa permezz tal-omodijalisi ma kienx stabbilit.

Sintomi

L-iktar sintomi prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan kienu pressjoni tad-demmi baxxa hafna u takikardja; bradikardja, sturdament, rimettar, zieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza renali akuta kienu wkoll irrapportati. Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hi marbuta ma' tnaqqis fl-elettroliti (ipokalemija, ipokloremija) u ipovolemija li tirriżulta minn dijuresi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma nawseja u nġhas. L-ipokalemija tista' tirriżulta fi spażmi tal-muskoli u/jew iżżid l-arritmija marbuta ma' l-użu fl-istess hin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali antiaritmijaċi.

Kura

Telmisartan ma jitneħħiex permezz tal-omodijalisi. Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-hin minn meta d-doża tkun ittiehdet, u fuq is-severità tas-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu li l-pazjent jiġi mgieghel jirremetti u/jew il-ħasil ġastriku. Il-faħam attiv jista' jkun utli fil-kura ta' doża eċċessiva. Il-livelli tal-elettroliti u tal-kreatinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati ta' spiss. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru, u jingħata malajr sostitut tal-melħ u tal-volum.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxi fuq is-sistema renin-angiotensin, antagonist tar-riċettur ta' angiotensin II u dijuretiki, Kodiċi ATC: C09DA07

Tolucombi hu taħlita ta' antagonist tar-riċettur ta' angiotensin II, telmisartan, u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Din it-taħlita ta' dawn l-ingredjenti għandha effett miżjud kontra l-pessjoni għolja, u tbaxxi l-pessjoni tad-demmi iktar milli kieku jingħata xi komponent wiehed biss. Tolucombi mogħti darba kuljum jipproduċi tnaqqis effettiv u stabbli fil-pessjoni tad-demmi fil-medda kollha tad-doża terapewtika.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Telmisartan hu antagonist effettiv li jingħata mill-ħalq, tar-riċetturi ta' angiotensin II (tip AT₁). Telmisartan jieħu post angiotensin II b'affinità għolja hafna mis-sit fejn jeħel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li hu responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma jesibixxi l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jeħel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twaħħil idum hafna. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas karatterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhux magħruf, kif lanqas hu magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiżdedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan ma jinibixxix ir-renina fil-plażma umana jew jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxix l-enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin. Għalhekk mhux mistenni li jsaħħaħ l-effetti avversi medjati minn bradykinin.

Doża ta' 80 mg ta' telmisartan mogħtija lill-voluntiera b'saħħithom, kważi tinibixxi kompletament iż-zieda fil-pessjoni tad-demmi ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm għal 24 siegħa u jista' jibqa' jitkejjel sa 48 siegħa.

Hydrochlorothiazide huwa dijuretiku thiazide. Il-mekkanizmu tal-effett kontra l-pressjoni għolja ta' dijuretiki thiazide mhux magħruf għalkollox. Thiazides għandhom effett fuq il-mekkanizmi tubulari renali ta' assorbiment mill-ġdid tal-elettroliti, li jżid b'mod dirett it-tneħħija ta' sodium u chloride bejn wiehied u iehor f'ammonti ekwivalenti. L-azzjoni dijuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività ta' renin fil-plażma, iżżid it-tnixxija ta' aldosterone, b'żidiet konsegwenti fit-tneħħija ta' potassium u bicarbonate fl-awrina, u tnaqqis ta' potassium fis-serum. Hu maħsub li permezz ta' imblokk tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone, l-għoti ta' telmisartan fl-istess waqt għandu tendenza li jregġa' lura t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-dijuretiki. B'hydrochlorothiazide, bidu ta' dijuresi jseħh fi żmien sagħtejn, u l-effett massimu jseħh wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni tippersisti għal madwar 6-12-il siegħa.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament ta' pressjoni għolja essenzjali

Wara l-ewwel doża ta' telmisartan, l-attività kontra l-pressjoni għolja ssir evidenti gradwalment fi żmien 3 sigħat. It-tnaqqis massimu fil-pressjoni tad-demem ġeneralment jinkiseb wara 4-8 ġimġat mill-bidu tal-kura, u jinżamm matul terapija fit-tul. L-effett kontra l-pressjoni tad-demem jippersisti l-ħin kollu għal 24 siegħa wara li jingħata d-dożaġġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demem ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-kejl li jsir fil-punt tal-effett massimu u immedjatement qabel id-doża li jmiss (sal-proporzjonijiet massimi li kienu oġhla minn 80 % b'mod konsistenti, wara li ngħataw dozi ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi b'telmisartan ikkontrollati bil-placebo.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, mingħajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. L-effikaċja anti-iptensiva ta' telmisartan hi komparabbli ma' dik ta' mediċini li jirrapprezentaw kategoriji oħrajn ta' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta l-kura b'telmisartan titwaqqaf hesrem, il-pressjoni tad-demem gradwalment terġa' lura għal-livelli ta' qabel il-kura, fuq perjodu ta' diversi ġranet, mingħajr l-ebda evidenza ta' pressjoni għolja *rebound*. L-inċidenza totali ta' soġhla xotta kienet inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'telmisartan milli f'dawk li ngħataw inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu direttament iż-żewġ kuri kontra l-pressjoni għolja.

Prevenzjoni kardjovaskulari

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) qabblat l-effetti ta' telmisartan, ramipril u l-kombinazzjoni ta' telmisartan u ramipril fuq riżultati kardjovaskulari f'25620 pazjent ta' età minn 55 sena jew aktar bi storja medika ta' mard tal-arterji koronarji, puplesija, TIA, mard fl-arterji periferali, jew dijabete mellitus ta' tip 2 flimkien ma' evidenza ta' ħsara fl-organi aħħarin (eż. retinopatija, ipertrofija ventrikulari tax-xellug, makro jew mikroalbuminurija), li hi popolazzjoni f'riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal wiehied mit-tliet gruppi ta' kura li ġejjin: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), jew il-kombinazzjoni ta' telmisartan 80 mg flimkien ma' ramipril 10 mg (n=8502), u segwit għal żmien medju ta' osservazzjoni ta' 4.5 snin.

Telmisartan wera effett simili bħal dak ta' ramipril fit-tnaqqis tal-punt aħħari kompost primarju ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardjaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew dħul fl-isptar minhabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb. L-inċidenza tar-riżultat aħħari primarju kienet simili fil-gruppi ta' telmisartan (16.7%) u ta' ramipril (16.5%). Il-proporzjon ta' periklu għal telmisartan meta mqabbel ma' ramipril kien ta' 1.01 (97.5% CI 0.93-1.10, p (non-inferjorità) = 0.0019 f'marġni ta' 1.13). Ir-rata ta' mortalità mill-kawżi kollha kienet ta' 11.6% u 11.8% fost il-pazjenti kkurati b'telmisartan u b'ramipril, rispettivament.

Instab li telmisartan kien effettiv b'mod simili għal ramipril fir-riżultat aħħari sekondarju speċifikat

minn qabel ta' mewt kardjovaskulari, ta' infart mijokardijaku mhux fatali, u ta' puplesija mhux fatali [0.99 (97.5% CI 0.90-1.08), p (non-inferjorità) = 0.0004], il-punt ahhari primarju fl-istudju ta' referenza HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), li kien investiga l-effett ta' ramipril meta mqabbel mal-plaċebo.

Pazjenti tat-TRANSCEND intolleranti għal ACE-I, magħzula b'mod każwali, bi kriterji ta' inkluzjoni li kienu simili bħal dawk ta' ONTARGET għal telmisartan 80 mg (n = 2954) jew plaċebo (n = 2972), it-tnejn mogħtija flimkien mal-kura standard. It-tul medju tal-follow up kien ta' 4 snin u 8 xhur. Ma nstabet l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza tar-riżultat ahhari kompost primarju (mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew dħul fl-isptar minhabba insufficjenza kongestiva tal-qalb) [15.7% fil-grupp ta' telmisartan u 17.0% fil-grupp ta' plaċebo bi proporzjon ta' periklu ta' 0.92 (95% CI 0.81-1.05, p = 0.22)]. Kien hemm evidenza ta' benefiċċju ta' telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo fir-riżultat ahhari kompost sekondarju speċifikat minn qabel, ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, u puplesija mhux fatali [0.87 (95% CI 0.76-1.00, p = 0.048)]. Ma kien hemm ebda evidenza ta' benefiċċju fuq mortalità kardjovaskulari (proporzjon ta' periklu 1.03, 95% CI 0.85-1.24).

Sogħla u anġjoedema ġew irrappurtati b'mod inqas frekwenti f'pazjenti kkurati b'telmisartan milli f'pazjenti kkurati b'ramipril, filwaqt li pressjoni baxxa kienet irrappurtata b'mod iktar frekwenti bl-użu ta' telmisartan.

Il-kombinazzjoni ta' telmisartan ma' ramipril ma żiditx benefiċċju addizzjonali minn meta ramipril jew telmisartan intużaw waħedhom. Il-mortalità CV u l-mortalità minhabba kull tip ta' kawża kienu numerikament oghla bil-kombinazzjoni. Barra minn hekk, kien hemm inċidenza oghla b'mod sinifikanti ta' iperkalemija, insufficjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa u sinkope fil-parti tal-istudju dwar il-kombinazzjoni. Għalhekk, l-użu ta' kombinazzjoni ta' telmisartan u ramipril mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Fil-prova "Kors ta' Prevenzjoni Biex Tevita b'Mod Effettiv Puplesiji Ohrajn" (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes - PROFESS*), f'pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar, li dan l-ahhar kellhom puplesija, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' sepsis għal telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo, 0.70 % vs. 0.49 % [RR 1.43 (95 % intervall ta' kunfidenza 1.00 - 2.06)]; l-inċidenza ta' każijiet ta' sepsis fatali żdiedet għal pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan (0.33 %) vs. pazjenti li kienu qed jieħdu l-plaċebo (0.16 %) [RR 2.07 (95 % intervall ta' kunfidenza 1.14 - 3.76)]. Ir-rata osservata taż-żieda tal-okkorrenza ta' sepsis assoċjata mal-użu ta' telmisartan tista' jew tkun sejba b'kombinazzjoni jew hi marbuta ma' mekkanizmu li bħalissa mhuwiex magħruf.

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu ahhari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika. Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalemija, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minhabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II ohrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta'

interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliwi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b'hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta' mortalità u l-morbożità kardjovaskulari.

L-effetti tat-tahlita fissa tad-doża ta' telmisartan/HCTZ fuq il-mortalità u l-morbożità kardjovaskulari għadhom mhumiex magħrufa.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wieħed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71,533 każ ta' BCC u 8,629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14,430,833 u għal 172,462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u lesponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, blużu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir ($\sim 25,000$ mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva ($\sim 100,000$ mg) (ara wkoll issezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-ġhoti flimkien ta' hydrochlorothiazide u telmisartan ma jidherx li jaffettwa l-farmakokinetika tal-ebda waħda miż-żewġ medicini f'persuni f'saħħithom.

Assorbiment:

Telmisartan: Wara l-ġhoti mill-ħalq, konċentrazzjonijiet massimi ta' telmisartan jintlaħqu wara 0.5 – 1.5 siegħa wara d-dożaġġ. Il-bijodisponibilità assoluta ta' telmisartan f'doża ta' 40 mg u 160 mg kienet ta' 42 % u 58 %, rispettivament. L-ikel inaqqas ftit il-bijodisponibilità ta' telmisartan bi tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma - ħin (AUC) ta' madwar 6% bil-pillola ta' 40 mg, u madwar 19 % wara doża ta' 160 mg. Sa 3 sigħat wara l-ġhoti, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittieħed fl-istat sajjem jew ma' ikel. It-tnaqqis żgħir fl-AUC mhux mistenni li jikkawża tnaqqis fl-effikaċja terapewtika. Telmisartan ma jakkumulaz b'mod sinifikanti fil-plażma meta jingħata ripetutament.

Hydrochlorothiazide: Wara l-ġhoti ta' Tolucombi mill-ħalq, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' hydrochlorothiazide jintlaħqu wara madwar 1.0 – 3.0 sigħat wara d-dożaġġ. Ibbażat fuq it-tneħħija kumulattiva renali ta' hydrochlorothiazide, il-bijodisponibilità assoluta kienet ta' madwar 60 %.

Distribuzzjoni:

Telmisartan jeħel ħafna mal-proteini fil-plażma (>99.5 %), l-aktar ma' l-albumina u alpha1-acid glycoprotein. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni għal telmisartan hu ta' madwar 500 litru, li jindika twaħħil addizzjonali mat-tessut.

Hydrochlorothiazide jeħel mal-proteini fil-plażma f'ammont ta' 68 %, u l-volum apparenti tad-distribuzzjoni hu ta' 0.83-1.14 l/kg.

Bijotrasformazzjoni:

Telmisartan hu metabolizzat permezz ta' konjugazzjoni li tiffurma acylglucuronide, li hu farmakoloġikament inattiv. Il-glucuronide tal-kompost ewlieni hu l-uniku metabolit li kien identifikat fil-bniedem. Wara doża waħda ta' telmisartan ittikkettat ^{14}C , il-glucuronide jirrappreżenta madwar 11 % tar-radjuattività mkejla fil-plażma. L-isoenzimi ta' ċitokrom P450 mhumiex involuti fil-metabolizmu ta' telmisartan.

Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat fil-bniedem.

Eliminazzjoni:

Telmisartan: Wara l-ġhoti ġol-vini jew mill-ħalq ta' telmisartan ittikkettat ^{14}C , il-biċċa l-kbira tad-doża

li tinghata (>97 %) kienet eliminata fl-ippurgar permezz ta' tnehhija biljari. Fl-awrina nstabu biss ammonti zgħar hafna.. It-tnehhija totali ta' telmisartan mill-plażma wara l-ghoti mill-halq hi ta' 1500 ml/min. Il-*half-life* tat-tnehhija terminali kienet ta' >20 siegħa.

Hydrochlorothiazide jitneħħa kważi kollu bhala sustanza mhux mibdula fl-awrina. Madwar 60 % tad-doza orali titneħħa bhala sustanza mhux mibdula fi žmien 48 siegħa. Ir-rata ta' tneħħija renali hi ta' madwar 250-300 ml/min. Il-*half-life* tal--eliminazzjoni terminali ta' hydrochlorothiazide hi ta' 10 – 15-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Telmisartan: Il-farmakokinetika ta' telmisartan mogħti mill-halq mhux lineari tul dozi minn 20 - 160 mg b'żidiet aktar milli proporzjonali tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max} u AUC) b'żidiet fid-dozi.

Hydrochlorothiazide juri farmakokinetika lineari.

Pazjenti anzjani

Il-farmakokinetika ta' telmisartan mhumiex differenti bejn pazjenti anzjani u dawk li għandhom inqas minn 65 sena.

Sess

Il-koncentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma huma ġeneralment 2-3 darbiet oghla fin-nisa milli fl-irġiel. Madankollu, fil-provi kliniċi, ma nstabu l-ebda żidiet sinifikanti fin-nisa fir-rispons tal-pressjoni tad-dem, jew fl-incidenta ta' pressjoni baxxa meta wiehed ikun bilwieqfa. L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ. Kien hemm tendenza għal koncentrazzjonijiet oghla ta' hydrochlorothiazide fil-plażma f'pazjenti nisa milli fl-irġiel. Din ma kinitx ikkunsidrata li għandha rilevanza klinika.

Pazjenti b'indeboliment renali

L-eliminazzjoni renali ma tikkontribwixxix għat-tneħħija ta' telmisartan. Ibbażat fuq esperjeza modesta f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30-60 ml/min, medja ta' madwar 50 ml/min), l-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'funzjoni renali mnaqqsa. Telmisartan ma jitneħħiex mid-dem bl-omodjalisi. F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali, ir-rata tat-tneħħija ta' hydrochlorothiazide titnaqqas. Fi studju tipiku f'pazjenti b'medja ta' tneħħija tal-kreatinina ta' 90 ml/min, il-*half-life* tal-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide żdiedet. F'pazjenti li huma funzjonalment anferiċi, il-*half-life* tal-eliminazzjoni hi ta' madwar 34 siegħa.

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment epatiku juru żieda fil-bijodisponibilità assoluta sa kważi 100 %. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar is-sigurtà qabel l-użu kliniku li saru bl-ghoti flimkien ta' telmisartan u hydrochlorothiazide f'firien u klieb bi pressjoni tad-dem normali, dozi li pproduċew espożizzjoni komparabbli ma' dik fil-medda terapewtika klinika, ma żvelaw l-ebda sejbiet addizzjonali li ma kinux diġà osservati bl-ghoti ta' kull mediċina waħidha. Is-sejbiet tossikoloġiċi osservati jidhru li m'għandhom l-ebda rilevanza għall-użu terapewtiku fil-bniedem.

Ir-riżultati tossikoloġiċi magħrufa sew minn studji li kienu saru qabel l-użu kliniku b'inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin u b' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II kienu: tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli l-homor (eritroċiti, emoglobina, ematokrit), bidliet tal-omodinamika renali (żieda fin-nitroġenu tal-urea fid-dem u kreatinina), żieda fl-attività tar-renin fil-plażma, ipertrofija/iperplasia taċ-ċelluli juxtaglomerulari, u ħsara mukożali gastrika. Il-leżjonijiet gastrici setgħu jkunu evitati/jittaffew permezz ta' supplimentazzjoni orali ta' soluzzjoni ta' sodium chloride kif ukoll billi l-annimali nżammem fi gruppi. Fil-klieb, it-twessigh tubulari renali u l-atrofija kienu osservati. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati li huma minhabba l-attività farmakoloġika ta' telmisartan.

Ma giet osservata l-ebda evidenza ċara ta' effett teratoġeniku, madankollu fil-livelli ta' doži ta' telmisartan li kienu tossiċi, ġie osservat effett fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieh, bħal piż baxx tal-ġisem u dewmien biex jinfetħu l-ġhajnejn.

Telmisartan ma wera l-ebda evidenza ta' mutaġenicità u ta' attività klastoġenika rilevanti fi studji *in vitro*, u l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità fil-firien u fil-ġrieden. Studji b'hydrochlorothiazide urew evidenza ekwivoka għal effett ġenotossiku jew karċinoġeniku f'xi mudelli sperimentali. Madankollu, l-esperjenza estensiva fil-bniedem b'hydrochlorothiazide ma wrietx rabta bejn l-użu tiegħu u ż-żieda fin-neoplażmi.

Għall-potenzjal fetotossiku tat-taħlita ta' telmisartan/hydrochlorothiazide, ara sezzjoni 4.6.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hydroxypropylcellulose

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Mannitol

Meglumine

Povidone (K30)

Red ferric oxide (E172)

Silica, anidru kollojdali

Sodium hydroxide (E524)

Sodium stearyl fumarate

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji (fojl ta' OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 3 snin

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b'dessikant//fojl tal-Al): Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji (fojl ta' OPA/tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 u 100 x 1 pillola f'kaxxa.

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b'dessikant//fojl tal-Al): 14 x 1 u 98 x 1 pillola f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

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 pilloli

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Marzu 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta' Jannar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tolucombi 80 mg/25 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 25 mg ta' hydrochlorothiazide.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 114 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 294.08 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Bajda għal safrani abjad u safrani irhamat fuq in-naħa opposta ta' pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 18 mm x 9 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni tad-demem għolja essenzjali.

Tolucombi taħlita fissa tad-doża (80 mg telmisartan/25 mg hydrochlorothiazide) hi indikata f'pazjenti li pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat b'Tolucombi 80 mg/12.5 mg (80 mg telmisartan/12.5 mg hydrochlorothiazide) jew f'pazjenti li qabel kienu stabilizzati fuq telmisartan u hydrochlorothiazide mogħtija separatament.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Tolucombi għandu jittiehed f'pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b'telmisartan waħdu. It-titrazzjoni individwali tad-doża b'kull wieħed miż-żewġ komponenti hi rakkomandata qabel ma wieħed jaqleb għat-taħlita fissa tad-doża. Meta jkun klinikament xieraq, bidla diretta minn monoterapija għat-taħlita tista' tkun ikkunsidrata.

- Tolucombi 80 mg/25 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demem tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b'Tolucombi 80 mg/12.5 mg jew lil pazjenti li qabel kienu stabilizzati fuq telmisartan u hydrochlorothiazide mogħtija separatament.

Tolucombi hu disponibbli wkoll f'dozi b'qawwa ta' 40 mg/12.5 mg u 80 mg/12.5 mg.

Indeboliment renali

Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif sa moderat, il-pożoloġija m'għandhiex taqbeż Tolucombi 40 mg/12.5 mg darba kuljum. Tolucombi mhux indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. It-thiazides għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti b'funzjoni epatika indebolita (ara

sezzjoni 4.4).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tolucombi fit tfal u l-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Tolucombi huma biex jingħataw darba kuljum mill-ħalq u għandhom jittieħdu flimkien ma' ammont adegwat ta' likwidu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sensittività eċċessiva għal sustanzi oħrajn derivati minn sulphonamides (għax hydrochlorothiazide hu prodott mediċinali derivat minn sulphonamide).
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Kolestasi u mard ostruttiv tal-marrara.
- Indeboliment epatiku sever.
- Indeboliment renali sever (rata ta' tneħħija ta' kreatinina ta' < 30 ml/min).
- Ipokalemija refrattarja, iperkalcemija.

L-użu fl-istess ħin ta' Tolucombi ma' prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Ħlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħroġu tqal għandha tinbidlilhom il-kura għal waħda b'kura alternattiva b'mediċini kontra l-pessjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Indeboliment epatiku

Tolucombi m'għandux jingħata lil pazjenti b'kolestasi, b'disturbi ostruttivi tal-marrara jew li għandhom insuffiċjenza epatika severa (ara sezzjoni 4.3), għax telmisartan hu eliminat fil-biċċa l-kbira tiegħu mal-bili. Jista' jkun mistenni li dawn il-pazjenti jkollhom rata mnaqqsa ta' tneħħija epatika għal telmisartan.

Flimkien ma' dan, Tolucombi għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika jew mard progressiv tal-fwied, għax tibdil żgħir fil-fluwidu u fil-bilanċ tal-elettroliti jista' jikkawża koma epatika. M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'Tolucombi f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Pressjoni għolja renovaskulari

Hemm riskju miżjud ta' pressjoni baxxa ħafna severa u insuffiċjenza renali meta pazjenti bi stenosi bilaterali fl-arterja renali jew bi stenosi tal-arterja għal kilwa waħda li tkun taħdem, ikunu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Tolucombi ma jridx jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx esperjenza dwar l-għoti ta' Tolucombi f'pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliewi. L-esperjenza b'Tolucombi hi modesta f'dawk il-pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat, u għalhekk, monitoraġġ pejudiku tal-livelli tal-potassium, tal-kreatinina u tal-uric acid serum hu rakkomandat. Azotemija assoċjata ma' thiazide dijuretiku tista' sseħħ f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa ħafna sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista' sseħħ f'pazjenti li għandhom volum u/jew sodium li jkun tnaqqas minn terapija dijuretika vigoruża, restrizzjoni tal-melħ fid-dieta, dijarea jew rimettar. Dawn il-kundizzjonijiet għandhom ikunu kkoreġuti qabel l-għoti ta' Tolucombi.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi). Imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-superviżjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demmm.

Inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

Kundizzjonijiet oħrajn bl-istimulazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti fejn it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu b'mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard prinċipali renali, li jinkludi stenosi tal-arterja renali), il-kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw din is-sistema kienet assoċjata ma' pressjoni baxxa ħafna akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b'mod rari, ma' insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.8).

Aldosteroniżmu primarju

Pazjenti b'aldosteroniżmu primarju ġeneralment mhux ser jirrispondu għal prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu permezz tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta' Tolucombi mhuwiex rakkomandat.

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomijopatija ipertropika ostruttiva

Bħal fil-każ ta' mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, għandha tinghata attenzjoni speċjali lil pazjenti li jbatu minn stenosi mitrali jew aortika, jew kardjomijopatija ipertropika ostruttiva.

Effetti metabolici u endokrinali

It-terapija b'thiazide tista' tindebolixxi t-tolleranza għall-glucose filwaqt li tista' sseħħ ipoglicemija f'pazjenti dijabetici li jkunu qed jirċievu terapija bl-iunsulina jew kontra d-dijabete u kura b'telmisartan. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-glucose fid-demmm; aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-mediċini kontra d-dijabete jista' jkun meħtieġ, meta indikat. Dijabete mellitus moħbija tista' toħroġ waqt it-terapija b'thiazide.

Żieda fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliceridi kienet assoċjata ma' terapija dijuretika b'thiazide; madankollu, bid-doża ta' 12.5 mg li hemm f'Tolucombi, effetti minimi kienu rrapportati, jew l-ebda effett.

L-iperurikemija tista' sseħħ, jew gotta franka tista' tiggrava, f'xi pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija b'thiazide.

Żbilanċ fl-elettroliti

Bħal kull pazjent li jkun qed jirċievi terapija dijuretika, il-livell tal-elettroliti fis-serum għandu jitkejjel

f'intervalli xierqa.

It-thiazides, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew żbilanċ fl-elettroliti (li jinkludi ipokalemija, iponatremija u alkalozji ipokloremika). Sinjali ta' twissija ta' żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-halq, għatx, astenja, letarġija, ngras, nuqqas ta' kwiet f'għismek, uġiġh fil-muskoli jew bugħawwieġ, għeja muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardja u disturbi gastro-intestinali bħal nawseja u rimettar (ara sezzjoni 4.8).

- Ipokalemija

Għalkemm l-ipokalemija tista' tiżviluppa bl-użu ta' diuretici ta' thiazide, terapija fl-istess hin ma' telmisartan tista' tnaqqas l-ipokalemija li tkun ikkawżata mid-diuretiku. Ir-riskju ta' ipokalemija hu akbar f'pazjenti biċ-ċirrozi tal-fwied, f'pazjenti li jkollhom diuresi attiva, f'pazjenti li mhumiex jirċievu biżżejjed elettroliti mill-halq, u f'pazjenti li qed jirċievu terapija fl-istess bil-kortikosteroidi jew bl-ormon Adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjoni 4.5).

- Iperkalemija

Għal kuntrarju, minhabba l-antaġoniżmu tar-riċetturi ta' angiotensin II (AT₁) mill-komponent ta' telmisartan ta' Tolucombi, tista' sseħħ l-iperkalemija. Għalkemm iperkalemija klinikament sinifikanti ma kinitx dokumentata b'Tolucombi, fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' iperkalemija jinkludu insuffiċjenza renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb, u dijabete mellitus. Diuretici *potassium-sparing*, supplimenti tal-potassium jew sostituti tal-potassium li fihom il-melħ, għandhom jingħataw bl-attenzjoni flimkien ma' Tolucombi (ara sezzjoni 4.5).

- Iponatremija u alkalozji ipokloremika

M'hemm l-ebda evidenza li Tolucombi jista' inaqqas jew jimpedixxi iponatremija kkawżata mid-diuretici. In-nuqqas ta' chloride ġeneralment ikun ħafif u normalment ma jkollux bżonn ta' kura.

- Iperkalċemija

It-thiazides jistgħu jnaqqsu it-tneħħija ta' calcium ma' l-awrina u jikkawżaw żieda żgħira u intermittenti ta' calcium fis-serum fl-assenza ta' disturbi magħrufa tal-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemija notevoli tista' tkun evidenza ta' iperparatiroidiżmu moħbi. It-thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet għal funzjoni tal-paratiroidje.

- Ipomanjesemija

Intwera li t-thiazides jistgħu jżidu t-tneħħija urinarja tal-magnesium, li jista' jirriżulta f'ipomanjesemija (ara sezzjoni 4.5).

Lactose, sorbitol u sodium

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha 294.08 mg sorbitol f'kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 58.8 kg. Għandu jittiehed kont ta' l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll teħid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għallużu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin. Pazjenti li jiżnu 58.8 kg jew inqas b'intolleranza ereditarja tal-fruttozju (HFI, hereditary fructose intolerance) m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Differenzi etniċi

Bħal fil-każ tal-antagonisti l-oħrajn kollha tar-riċettur ta' angiotensin II, telmisartan jidher li hu inqas effettiv f'li jbaxxi l-pressjoni tad-demem f'nies suwed milli f'nies li mhumiex suwed, possibbilment minhabba l-prevalenza ogħla ta' livelli baxxi ta' renin fil-popolazzjoni sewda bi pressjoni għolja.

Oħrajn

Bhal kull mediċina kontra l-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv fil-pressjoni tad-demm f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew b'mard karjovaskulari iskemiku, jista' jirriżulta f'infart mijokardijaku jew f'puplesija.

Ġenerali

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f'pazjenti bi storja medika, jew mingħajrha, ta' allergija jew azzma tal-bronki, imma huma iktar possibbli f'pazjenti bi storja medika bhal din. It-tħarrix jew l-attivazzjoni ta' *lupus erythematosus* sistemiku kien irrappurtat bl-użu ta' djuretici ta' thiazide, li jinkludu hydrochlorothiazide.

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' sensitività għad-dawl kienu rrappurtati b'dijuretici ta' thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk matul il-kura sseħħ reazzjoni ta' sensitività għad-dawl, hu rakkomandat li twaqqaf il-kura. Jekk l-għoti mill-ġdid tad-dijuretiku jkun ikkunsidrat li hu meħtieġ, hu rakkomandat li tipprotegi ż-żoni esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Effużjoni korojdali, mijopja akuta u glawkoma ta' għeluq l-angolu (Angle-Closure Glaucoma)

Hydrochlorothiazide, li huwa sulfonamide, jista' jikkaguna reazzjoni idjosinkratika, li tirriżulta f'effużjoni korojdali b'difett fil-kamp viżiv, mijopja temporanja akuta u glawkoma ta' għeluq l-angolu. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta' tnaqqis fil-akutezza viżiva jew uġiġh fl-għajnejn u ġeneralment isehh fi żmien sigħat mill-bidu tat-teħid tal-mediċina. Jekk il-glawkoma ta' għeluq l-angoli akuta ma tiġix ittrattata dan jista' jwassal għal telf tal-vista permanenti. L-ewwel trattament hu li twaqqaf hydrochlorothiazide kemm jista' jkun malajr. Trattament mediku jew kirurgiku malajr għandu mnejn jkollu jiġi kkunsidrat jekk il-pressjoni intraokulari jibqa' ma jiġix ikkontrollat. Fatturi ta' riskju li jistgħu jiżviluppaw il-glawgoma ta' għeluq l-angolu jistgħu jinkludu storja ta' silfonamide jew allergija bil-penicillin.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Ġie osservat riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta' ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta' ċellola skwamuża (SCC)] b'doża kumulattiva li tiżdied ta' esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjoloġiċi bbażati fuq ir-Registru Nazzjonali tal-Kanċer tad-Danimarka. L-azzjonijiet ta' fotosensittività ta' HCTZ jistgħu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jiehdu HCTZ għandhom jiġu informati bir-riskju ta' NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b'mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrappurtaw minnufih kull leżjoni suspettata fil-ġilda. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f'każ ta' esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda suspettati għandhom jiġu eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjonijiet istoloġiċi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerga' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tossiċità respiratorja akuta

Ġew irrappurtati każijiet severi rari hafna ta' tossiċità respiratorja akuta, inkluż sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta (acute respiratory distress syndrome - ARDS) wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Edema pulmonari tipikament tiżviluppa fi żmien minuti sa sigħat wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide. Fil-bidu, is-sintomi jinkludu dispnea, deni, deterjorament pulmonari u ipotensjoni. Jekk ikun hemm suspett ta' dijanjozi ta' ARDS, Tolucombi għandu jitwaqqaf u għandu jingħata trattament xieraq. Hydrochlorothiazide m'għandux jingħata lil pazjenti li preċedement esperjenzaw ARDS wara t-teħid ta' hydrochlorothiazide.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Lithium

Żidiet riversibbli fil-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u t-tossiċità kienu rrappurtati bl-għoti flimkien ta' lithium ma' inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin. Każijiet rari kienu irrappurtati wkoll b'antagonisti ta' riċetturi ta' angiotensin II (li jinkludu Tolucombi). L-għoti flimkien ta' lithium u Tolucombi mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Jekk din it-taħlita turi li hi essenzjali,

monitoraġġ bl-attenzjoni tal-livell tas-serum lithium hu rakkomandat matul użu fl-istess hin.

Prodotti mediċinali marbuta ma' telf tal-potassium u ipokalemija (eż. dijuretiċi kaliuretiċi oħrajn, lassattivi, kortikosteroidi, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium, salicylic acid u derivattivi tiegħu): Jekk tkun ser tingħata riċetta għal dawn il-mediċini mat-taħlita hydrochlorothiazide-telmisartan, il-monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma hu rakkomandat. Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-effett ta' hydrochlorothiazide fuq is-serum potassium (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium jew jikkawunaw iperkalemija (eż. inibituri ta' ACE, dijuretiċi *potassium-sparing*, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, cyclosporin jew prodotti mediċinali oħrajn, bħal heparin sodium). Jekk tkun ser tingħata riċetta għal dawn il-prodotti mediċinali mat-taħlita hydrochlorothiazide-telmisartan, il-monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma hu rakkomandat. Ibbażat fuq l-esperjenza ma' l-użu ta' prodotti mediċinali oħrajn li jnaqqsu l-effett tas-sistema renin-angiotensin, l-użu fl-istess hin tal-prodotti mediċinali msemmija hawn fuq jista' jwassal għal żidiet fis-serum potassium, u għaldaqstant mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi fil-livell tal-potassium fis-serum

Monitoraġġ perjodiku tal-livell tal-potassium fis-serum u ECG huma rakkomandati meta Tolucombi jingħata ma' prodotti mediċinali affettwati minn disturbi fil-livell tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, u anti-arritimiċi) u mal-prodotti mediċinali li ġejjin li jinduċu torsades de pointes (li jinkludu xi anti-arritimiċi), bl-ipokalemija, li hi fattur li jippredisponi t-torsades de pointes.

- Anti-arritimiċi ta' Klassi Ia (eż.: quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Anti-arritimiċi ta' Klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- xi tipi ta' mediċini anti-psikotiċi: (eż. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- oħrajn (eż. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine IV.).

Digitalis glycosides

Ipokalemija jew ipomanjesemija kkaġunati minn thiazide jiffavorixxu l-bidu ta' aritmija kkaġunata minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma' digoxin, ġew osservati żidiet medji fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (49%) u fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (20%) ta' digoxin. Meta jinbeda, jiġi aġġustat u jiġi mwaqqaf telmisartan, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jinżammu l-livelli fil-medda terapewtika.

Mediċini oħrajn kontra l-pressjoni għolja

Telmisartan jista' jżid l-effett li jibaxxi l-pressjoni ta' mediċini oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta' inibituri ta' ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza ogħla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalemija u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali kontra d-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq u insulina)

Aġġustament fid-doża ta' prodotti mediċinali kontra d-dijabete jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Metformin

Metformin għandu jintuża bl-attenzjoni: hemm riskju ta' acidozi lattikali kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali marbuta ma' hydrochlorothiazide.

Cholestyramine u colestipol resins

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide hu indebolit fil-preżenza ta' reżini tal-iskambju enajoniċi.

Prodotti mediċinali mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f'korsijiet ta' dożaġġ kontra l-infjammazzjoni, inibituri ta' COX-2 u NSAIDs mhux selettivi) jistgħu jnaqqsu l-effetti diuretici, natriuretici u kontra l-pressjoni għolja ta' thiazide, u l-effetti kontra l-pressjoni għolja tal-antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II.

F'xi pazjenti li għandhom il-funzjoni renali compromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b'funzjoni renali compromessa), l-għoti flimkien ta' antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II u mediċini li jinibixxu cyclo-oxygenase, jista' jirriżulta f' deterjorament addizzjonali tal-funzjoni renali, li jinkludi l-possibbiltà ta' insuffiċjenza akuta renali, li normalment tkun reversibbli. Għalhekk, it-taħlita għandha tingħata bl-attenzjoni, speċjalment lil persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jingħataw l-ilma b'mod adegwat u għandha tingħata konsiderazzjoni lill-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta' terapija fl-istess hin u perjodikament wara dan.

Fi studju wieħed, l-għoti flimkien ta' telmisartan u ramipril wassal għal żieda ta' sa 2.5 darbiet fl-AUC₀₋₂₄ u C_{max} ta' ramipril u ramiprilat. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa.

Pressor amines (eż. noradrenaline)

L-effett ta' pressor amines jista' jitnaqqas.

Rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumiex depolarizzanti (eż. tubocurarine)

L-effett tar-rilassanti tal-muskoli skelettriċi li mhumiex depolarizzanti jista' jissahħah b'hydrochlorothiazide.

Prodotti mediċinali użati fil-kura għal gotta (eż. probenecid, sulfinpyrazone u allopurinol):

Aġġustament fid-dożaġġ ta' mediċini urikosuriċi jista' jkun meħtieġ għax hydrochlorothiazide jista' jżid il-livell ta' uric acid fis-serum. Żieda fid-dożaġġ ta' probenecid jew ta' sulfinpyrazone tista' tkun meħtieġa. L-għoti flimkien ta' thiazide jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet minħabba sensitività eċċessiva għal allupurinol.

Calcium salts

Dijuretici thiazide jistgħu jżidu l-livelli tal-calcium fis-serum minħabba tnaqqis fit-tneħħija. Jekk tkun ser tingħata riċetta għal supplimenti tal-calcium jew prodotti mediċinali li jnaqqsu t-tneħħija tal-calcium (eż. terapija tal-vitamina D), il-livelli tal-calcium fis-serum għandu jkun immonitorat u d-dożaġġ tal-calcium għandu jkun aġġustata b'mod xieraq.

Imblokkaturi beta u diazoxide

L-effett iperglicemiku ta' imblokkaturi beta u ta' diazoxide jista' jiżdied bit-thiazides.

Mediċini antikolinergici (eż. atropine u biperiden) jistgħu jżidu l-bijodisponibilità ta' diuretici tat-tip thiazide billi jnaqqsu moviment spontanju gastrointestinali u r-rata tat-tbatil tal-istonku.

Amantadine

It-thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi ikkawżati minn amantadine.

Mediċini ċitotossici (eż. cyclophosphamide, methotrexate): Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta' prodotti mediċinali ċitotossici u jsahħu l-effetti majelosuppressivi tagħhom.

Ibbażat fuq il-proprjetajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista' jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ipotensivi tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu telmisartan: Baclofen, amifostine.

Flimkien ma' dan, pressjoni tad-demm baxxa hafna meta wieħed ikun bilwieqfa tista' tiggrava permezz tal-alkoħol, barbiturates, mediċini narkotiċi jew anti-dipressanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II hu kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Tolucombi f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklussiva; madankollu, zieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, riskji simili jistgħu jkunu jeżistu għal din il-klassi ta' mediċini. Hlief jekk it-tkomplija tal-kura bl-antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandha tinbidlilhom il-kura għal waħda b'kura alternattiva b'mediċini kontra l-pessjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, il-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva.

Espożizzjoni għall-kura b'antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri hu magħruf li tikkaguna fetotossicità (tnaqqis fil-funzjoni renali, oligoidramnios, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossicità fit-trabi tat-twelid (insufficjenza renali, pressjoni baxxa, iperkalemija). (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk tkun seħħet espożizzjoni għal antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala, hu rakkomandat li jsir kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijiethom ikunu ħadu antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hemm esperjenza limitata b'hydrochlorothiazide matul it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru. Studji fuq l-animali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jgħaddi minn ġol-plaċenta. Skont il-mekkanizmu farmakoloġiku tal-azzjoni ta' hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista' jikkomprometti l-perfużjoni fetoplaċentali u jista' jikkawża effetti lil fetu u lil trabi tat-twelid bħal icterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għal edema waqt it-tqala, pressjoni għolja waqt it-tqala jew preeklampsia minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr l-effett utli fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide m'għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f'nisa tqal hlief f'sitwazzjonijiet rari fejn l-ebda kura oħra ma tkun tista' tintuża.

Treddiġh

Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Tolucombi waqt il-perjodu ta' treddiġh, Tolucombi mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti aħjar waqt it-treddiġh huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda' tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Hydrochlorothiazide hu eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Thiazides f'dozi għoljin li jikkawżaw dijuresi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta' Tolucombi mhux irrikmandat waqt it-tqala. Jekk Tolucombi jintuża waqt it-treddiġh, id-dozi għandhom ikunu baxxi kemm jista' jkun.

Fertilità

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, ma kienu osservati l-ebda effetti ta' telmisartan u hydrochlorothiazide fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tolucombi jista' jkollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Xi kultant jistgħu jseħħu sturdament jew nġhas meta wiehed ikun qed jieħu Tolucombi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar effett sekondarju komuni hu sturdament. Anġjoedema serja tista' sseħħ b'mod rari (f'inqas minn każ 1 f'kull 1,000 pazjent).

L-inċidenza totali u l-andament tal-avvenimenti avversi rrapportati b'Tolucombi 80 mg/25 mg kienet komparabbli ma' dawk b'Tolucombi 80 mg/12.5 mg. Ir-relazzjoni tal-effetti mhux mixtieqa assoċjati mad-doża ma' kinitx stabbilita, u l-effetti ma wrew l-ebda korrelazzjoni mas-sess, ma' l-età, jew mar-razza tal-pazjenti.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi kollha u li seħħew b'mod iktar frekwenti ($p \leq 0.05$) meta nġhata telmisartan flimkien ma' hydrochlorothiazide milli meta nġhata l-placebo, qed jintwerew hawn taht skond il-klassi tas-sistema tal-organi. Reazzjonijiet avversi li huma magħrufa li jseħħu meta kull komponent jingħata waħdu, iżda li ma kinux osservati fil-provi kliniċi, jistgħu jseħħu matul il-kura b'Tolucombi.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skond kategoriji ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma jistgħux ikunu stmati mid-dejta disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżzlu l-ewwel.

Infazzjonijiet u infestazzjonijiet

Rari: Bronkite, faringite, sinusite

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Aggravament jew attivazzjoni ta' lupus erythematosus sistemiku¹

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Mhux komuni: Ipokalemija

Rari: Iperurikemija, iponatremija

Disturbi psikjatriċi

Mhux komuni: Ansjetà

Rari: Dipressjoni

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Sturdament

Mhux komuni: Sinkope, parestesija

Rari: Nuqqas ta' rqaq, disurbi fl-irqaq

Disturbi fl-għajnejn

Rari: Disturbi tal-vista, vista mċajpra

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux komuni: Vertigo

Disturbi fil-qalb	Mhux komuni:	Takikardija, aritmiji
Disturbi vaskulari	Mhux komuni:	Pressjoni tad-demmm baxxa, pressjoni tad-demmm baxxa meta wiehed ikun bilwieqfa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni:	Dispneja
	Rari:	Problemi respiratorji (li jinkludu pnewmonite u edima pulmonari)
Disturbi gastro-intestinali	Mhux komuni:	Dijarea, ħalq xott, gass
	Rari:	Uġiġħ addominali, stitikezza, dispepsja, rimettar, gastrite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Rari:	Funzjoni epatika anormali/disturb fil-fwied ²
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Rari:	Anġjoedima (ukoll b'riżultat fatali), eritema, ħakk, raxx, iperidrosi, urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni:	Uġiġħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli, majalġja
	Rari:	Artralġja, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fir-riglejn jew fid-dirġħajn
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni:	Disfunzjoni erettili
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux komuni:	Uġiġħ fis-sider
	Rari:	Mard bħal dak tal-influenza, uġiġħ
Investigazzjonijiet	Mhux komuni:	Żieda tal-uric acid fid-demmm
	Rari:	Żieda fil-kreatinina fid-demmm, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm, żieda fl-enzimi epatiċi fid-demmm

1: Ibbażat fuq esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

2: Għal deskrizzjoni addizzjonali, jekk jogħħbok ara s-sottosezzjoni, "*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*".

Informazzjoni addizzjonali dwar komponenti individwali

L-effetti mhux mixtieqa li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistgħu jsaħħu l-effetti mhux mixtieqa b'Tolucombi, anki jekk dawn ma kinux osservati fil-provi kliniċi li saru fuq dan il-prodott.

Telmisartan:

L-effetti mhux mixtieqa seħħew bi frekwenza simili f'pazjenti li kieku kkurati bil-plaċebo u b'telmisartan.

L-inċidenza totali ta' avvenimenti avversi rrapportati b'telmisartan (41.4%) kienet generalment komparabbli mal-plaċebo (43.9%) fil-provi li saru li kienu kkontrollati bil-plaċebo. Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina li ġejjin, elenkati hawn taħt, ingabru mill-provi kliniċi kollha f'pazjenti kkurati b'telmisartan għal pressjoni għolja jew f'pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar li huma f'riskju għoli

ta' avvenimenti kardjovaskulari.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Mhux komuni: Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat tal-awrina li tinkludi ċistite
Rari: Sepsis li tinkludi riżultat fatali³

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux komuni: Anemija
Rari: Eosinofilja, tromboċitopenija

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet anafilattiċi

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux komuni: Iperkalemija
Rari: Ipoglicemija (f' pazjenti dijabetiċi)

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: Bradikardija

Disturbi fis-sistema nervuża

Rari: Ngħas

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: Dispnea, sogħla
Rari ħafna: Mard interstizjali tal-pulmun³

Disturbi gastro-intestinali

Rari: Skonfort fl-istonku

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Rari: Ekżema, eruzzjoni minhabba l-medicina, eruzzjoni tossika tal-ġilda

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Rari: Artosi, uġiġħ fit-tendini

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni: Indeboliment renali (li jinkludi insuffiċjenza renali akuta)

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Mhux komuni: Astenja

Investigazzjonijiet

Rari: Tnaqqis fl-emoglobina

3: Għal deskrizzjoni addizzjonali, jekk joghġbok ara s-sottosezzjoni, "*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*".

Hydrochlorothiazide:

Hydrochlorothiazide jista' jikkaguna jew iżid l-ipovolemija li tista' twassal għal żbilanċ fl-elettroliti (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi ta' frekwenza mhux magħrufa rrapportati bl-użu ta' hydrochlorothiazide waħdu jinkludu:

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Mhux magħrufa:	Sijaloadenite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) Mhux magħrufa:	Kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Rari: Mhux magħrufa:	Tromboċitopenija (xi kultant b'purpura) Anemija aplastika, anemija emolitika, insuffiċjenza fil-funzjoni tal-mudullun, lewkopenija, newtropenija, agranulocitosi
Disturbi fis-sistema immuni Mhux magħrufa:	Reazzjonijiet anafilattiċi, sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema endokrinarja Mhux magħrufa:	Kontroll inadegwat ta' dijabete <i>mellitus</i>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni: Rari: Rari ħafna: Mhux magħrufa:	Ipomanjesimja Iperkalċemija Alkalożi ipokloremika Anoreksja, tnaqqis fl-aptit, żbilanċ fl-elettroliti, iperkolesterolemija, ipergliċemija, ipovolemija
Disturbi psikjatriċi Mhux magħrufa:	Irrikwitezza
Disturbi fis-sistema nervuża Rari: Mhux magħrufa:	Uġiġħ ta' ras Rasek fl-arja
Disturbi fl-għajnejn Mhux magħrufa	Ksantopsija, effużjoni korojdali, mijopja akuta, glawkoma tal-għeluq tal-angolu akuta
Disturbi vaskulari Mhux magħrufa:	Vaskulite nekrotizzanti
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Rari ħafna:	Sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta (acute respiratory distress syndrome - ARDS) (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi gastro-intestinali Komuni: Mhux magħrufa:	Dardir Pankreatite, skonfort fl-istonku
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Mhux magħrufa:	Suffejra epatoċellulari, suffejra kolestatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Mhux magħrufa:	Sindrome qisu tal-lupus, reazzjonijiet ta' sensittività għadawl, vaskulite fil-ġilda, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi
Mhux magħrufa: Dgħufija

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja
Mhux magħrufa: Nefrite interstizzjali, disfunzjoni renali, glikosurja

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata
Mhux magħrufa: Deni

Investigazzjonijiet
Mhux magħrufa: Żieda fit-triglycerides

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Funzjoni anormali tal-fwied/disturb fil-fwied

Il-biċċa l-kbira ta' każijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied/disturb tal-fwied minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, sehhew f'pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Sepsis

Fil-prova PROFESS, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' sepsis b'telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo. L-avveniment jista' jkun sejba b'kombinazzjoni jew hu marbut ma' mekkanizmu li bħalissa mhux magħruf (ara sezzjoni 5.1).

Mard interstizzjali tal-pulmun

Każijiet ta' mard interstizzjali tal-pulmun ġew rapportati fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f'assoċjazzjoni temporali mat-teħid ta' telmisartan. Madanakollu, relazzjoni kawżali ma ġietx stabbilita.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Hemm informazzjoni limitata disponibbli għal telmisartan fir-rigward ta' doża eċċessiva fil-bnedmin. Il-grad sa fejn hydrochlorothiazide jitneħħa permezz tal-omodjalisi ma kienx stabbilit.

Sintomi

L-iktar sintomi prominenti ta' doża eċċessiva ta' telmisartan kienu pressjoni tad-demmi baxxa hafna u takikardja; bradikardja, sturdament, rimettar, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza renali akuta kienu wkoll irrappurtati. Doża eċċessiva b'hydrochlorothiazide hi marbuta ma' tnaqqis fl-elettroliti (ipokalemija, ipokloremija) u ipovolemija li tirriżulta minn dijuresi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta' doża eċċessiva huma nawseja u ngħas. L-ipokalemija tista' tirriżulta fi spażmi tal-muskoli u/jew iżżid l-arritmija marbuta ma' l-użu fl-istess ħin ta' digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali anti-arritmjaċi.

Kura

Telmisartan ma jitneħħiex permezz tal-omodjalisi. Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-ħin minn meta d-doża tkun ittiegħdet, u fuq is-severità tas-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu li l-pazjent jiġi mgieġħel

jirremetti u/jew il-ħasil ġastriku. Il-faħam attivat jista' jkun utli fil-kura ta' doża eċċessiva. Il-livelli tal-elettroliti u tal-kreatinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati ta' spiss. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru, u jingħata malajr sostitut tal-melħ u tal-volum.

5. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxi fuq is-sistema renin-angiotensin, antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II u diuretiki, Kodiċi ATC: C09DA07

Tolucombi hu taħlita ta' antagonist tar-riċettur ta' angiotensin II, telmisartan, u diuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Din it-taħlita ta' dawn l-ingredjenti għandha effett miżjud kontra l-pressjoni għolja, u tbaxxi l-pressjoni tad-demm iktar milli kieku jingħata xi komponent wiehed biss. Tolucombi mogħti darba kuljum jipproduċi tnaqqis effettiv u stabbli fil-pressjoni tad-demm fil-medda kollha tad-doża terapewtika.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Telmisartan hu antagonist effettiv li jingħata mill-ħalq, tar-riċetturi ta' angiotensin II (tip AT₁). Telmisartan jiehu post angiotensin II b'affinità għolja ħafna mis-sit fejn jehel fis-sottotip tar-riċettur AT₁, li hu responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Telmisartan ma jesibixxi l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁. Telmisartan jehel b'mod selettiv mar-riċettur AT₁. It-twaħħil idum ħafna. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT₂ u riċetturi AT oħrajn inqas karatterizzati. Il-rwol funzjonali ta' dawn ir-riċetturi mhuwiex magħruf, kif lanqas hu magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiżiedu permezz ta' telmisartan. Il-livelli ta' aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan ma jinibixxix ir-renina fil-plażma umana jew jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxix l-enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin. Għalhekk mhux mistenni li jsaħħaħ l-effetti avversi medjati minn bradykinin.

Doża ta' 80 mg ta' telmisartan mogħtija lill-voluntiera b'saħħithom, kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm għal 24 siegħa u jista' jibqa' jitkejjel sa 48 siegħa.

Hydrochlorothiazide huwa diuretiku thiazide. Il-mekkaniżmu tal-effett kontra l-pressjoni għolja ta' diuretiki thiazide mhux magħruf għalkollox. Thiazides għandhom effett fuq il-mekkaniżmi tubulari renali ta' assorbiment mill-ġdid tal-elettroliti, li jżid b'mod dirett it-tneħħija ta' sodium u chloride bejn wiehed u iehor f'ammonti ekwivalenti. L-azzjoni diuretika ta' hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività ta' renin fil-plażma, iżżid it-tnixxija ta' aldosterone, b'żidiet konsegwenti fit-tneħħija ta' potassium u bicarbonate fl-awrina, u tnaqqis ta' potassium fis-serum. Hu maħsub li permezz ta' imblokk tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone, l-għoti ta' telmisartan fl-istess waqt għandu tendenza li jregġa' lura t-telf tal-potassium assoċjat ma' dawn id-dijuretiki.

B'hydrochlorothiazide, bidu ta' dijuresi jseħħ fi żmien sagħtejn, u l-effett massimu jseħħ wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni tippersisti għal madwar 6-12-il siegħa.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament ta' pressjoni għolja essenzjali

Wara l-ewwel doża ta' telmisartan, l-attività kontra l-pressjoni għolja ssir evidenti gradwalment fi żmien 3 sigħat. It-tnaqqis massimu fil-pressjoni tad-demm ġeneralment jinkiseb wara 4-8 ġimghat mill-bidu tal-kura, u jinżamm matul terapija fit-tul. L-effett kontra l-pressjoni tad-demm jippersisti l-hin kollu għal 24 siegħa wara li jingħata d-dożaġġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-kejl li jsir fil-punt tal-effett massimu u immedjatament qabel id-doża li jmiss (sal-proporzjonijiet massimi li kienu oghla minn 80% b'mod konsistenti, wara li ngħataw dozi ta' 40 u 80 mg ta' telmisartan fi provi kliniċi b'telmisartan ikkontrollati bil-placebo.

F'pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pessjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, mingħajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. L-effikaċja anti-ipertensiva ta' telmisartan hi komparabbli ma' dik ta' mediċini li jirrapprezentaw kategoriji oħrajn ta' prodotti mediċinali kontra l-pessjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma' amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Fi prova klinika kkontrollata *double blind* (n=687 pazjenti evalwati għall-effikaċja) f'dawk li ma rrispondewx għat-taħlita ta' 80 mg/12.5 mg, intwera effett inkrementali li jnaqqas il-pessjoni tad-demem tat-taħlita ta' 80 mg/25 mg meta mqabbel mal-kura li tkomplet bit-taħlita ta' 80 mg/12.5 mg, ta' 2.7/1.6 mmHg (SBP/DBP) (differenza fil-medja tat-tibdiliet aġġustati mil-linja bażi). Fi prova follow-up bit-taħlita 80 mg/25 mg, il-pessjoni tad-demem tnaqqset b'mod ulterjuri (u rriżultat fi tnaqqis totali ta' 11.5/9.9 mmHg (SBP/DBP)).

F'analisi *pooled* ta' provi kliniċi, ikkontrollati bil-plaċebo u *double-blind* vs. valsartan/hydrochlorothiazide 160 mg/25 mg (n=2121 pazjenti evalwati għall-effikaċja), intwera effett li jbaxxi l-pessjoni tad-demem li kien akbar b'mod sinifikanti, ta' 2.2/1.2 mmHg (SBP/DBP) (differenza fil-medja tat-tibdiliet aġġustati mil-linja bażi) favur it-taħlita ta' telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/25 mg.

Meta l-kura b'telmisartan titwaqqaf hesrem, il-pessjoni tad-demem terġa' lura għal kif kienet qabel ma bdiet il-kura, fuq perjodu ta' diversi granet, mingħajr ma' jkun hemm hjiel ta' pressjoni għolja *rebound*.

L-inċidenza totali ta' sogħla xotta kienet inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'telmisartan milli f'dawk li ngħataw inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu direttament iż-żewġ kuri kontra l-pessjoni għolja.

Prevenzjoni kardjovaskulari

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) qabblat l-effetti ta' telmisartan, ramipril u l-kombinazzjoni ta' telmisartan u ramipril fuq riżultati kardjovaskulari f'25620 pazjent ta' età minn 55 sena jew aktar bi storja medika ta' mard tal-arterji koronarji, puplesija, TIA, mard fl-arterji periferali, jew dijabete mellitus ta' tip 2 flimkien ma' evidenza ta' ħsara fl-organi aħħarin (eż. retinopatija, ipertrofija ventrikulari tax-xellug, makro jew mikroalbuminurija), li hi popolazzjoni f'riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal wieħed mit-tliet gruppi ta' kura li ġejjin: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), jew il-kombinazzjoni ta' telmisartan 80 mg flimkien ma' ramipril 10 mg (n=8502), u segwit għal żmien medju ta' 4.5 snin.

Telmisartan wera effett simili bħal dak ta' ramipril fit-tnaqqis tal-punt aħħari kompost primarju ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew dħul fl-isptar minhabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb. L-inċidenza tar-riżultat aħħari primarju kienet simili fil-gruppi ta' telmisartan (16.7%) u ta' ramipril (16.5%). Il-proporzjon ta' periklu għal telmisartan meta mqabbel ma' ramipril kien ta' 1.01 (97.5% CI 0.93-1.10, p (non-inferjorità) = 0.0019 f'margni ta' 1.13). Ir-rata ta' mortalità mill-kawżi kollha kienet ta' 11.6% u 11.8% fost il-pazjenti kkurati b'telmisartan u b'ramipril, rispettivament.

Instab li telmisartan kien effettiv b'mod simili għal ramipril fir-riżultat aħħari sekondarju speċifikat minn qabel ta' mewt kardjovaskulari, ta' infart mijokardijaku mhux fatali, u ta' puplesija mhux fatali [0.99 (97.5% CI 0.90-1.08), p (non-inferjorità) = 0.0004], il-punt aħħari primarju fl-istudju ta' referenza HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), li kien investiga l-effett ta' ramipril meta mqabbel mal-plaċebo.

Pazjenti tat-TRANSCEND intolleranti għal ACE-I, magħżula b'mod każwali, bi kriterji ta' inkluzjoni li kienu simili bħal dawk ta' ONTARGET għal telmisartan 80 mg (n = 2954) jew plaċebo (n = 2972), it-tnejn mogħtija flimkien mal-kura standard. It-tul medju tal-follow up kien ta' 4 snin u 8 xhur. Ma nstabet l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza tar-riżultat aħħari kompost primarju (mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew dħul fl-isptar

minhabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) [15.7% fil-grupp ta' telmisartan u 17.0% fil-grupp ta' placebo bi proporzjon ta' periklu ta' 0.92 (95% CI 0.81-1.05, p = 0.22)]. Kien hemm evidenza ta' benefiċċju ta' telmisartan meta mqabbel mal-placebo fir-riżultat aħhari kompost sekondarju speċifikat minn qabel, ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardjaku mhux fatali, u puplesija mhux fatali [0.87 (95% CI 0.76-1.00, p = 0.048)]. Ma kien hemm ebda evidenza ta' benefiċċju fuq mortalità kardjovaskulari (proporzjon ta' periklu 1.03, 95% CI 0.85-1.24).

Sogħla u anġioedema ġew irrappurtati b'mod inqas frekwenti f'pazjenti kkurati b'telmisartan milli f'pazjenti kkurati b'ramipril, filwaqt li pressjoni baxxa kienet irrappurtata b'mod iktar frekwenti bl-użu ta' telmisartan.

Il-kombinazzjoni ta' telmisartan ma' ramipril ma żiditx benefiċċju addizzjonali minn meta ramipril jew telmisartan intużaw waħedhom. Il-mortalità CV u l-mortalità minhabba kull tip ta' kawża kienu numerikament oghla bil-kombinazzjoni. Barra minn hekk, kien hemm inċidenza oghla b'mod sinifikanti ta' iperkalemija, insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa u sinkope fil-parti tal-istudju dwar il-kombinazzjoni. Għalhekk, l-użu ta' kombinazzjoni ta' telmisartan u ramipril mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Fil-prova "Kors ta' Prevenzjoni Biex Tevita b'Mod Effettiv Puplesiji Ohrajn" (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes - PROFESS*), f'pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar, li dan l-aħhar kellhom puplesija, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' sepsis għal telmisartan meta mqabbel mal-placebo, 0.70 % vs. 0.49 % [RR 1.43 (95% intervall ta' kunfidenza 1.00 - 2.06)]; l-inċidenza ta' każijiet ta' sepsis fatali żdiedet għal pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan (0.33 %) vs. pazjenti li kienu qed jieħdu l-placebo (0.16 %) [RR 2.07 (95% intervall ta' kunfidenza 1.14 - 3.76)]. Ir-rata osservata taż-żieda tal-okkorrenza ta' sepsis assoċjata mal-użu ta' telmisartan tista' jew tkun sejba b'kombinazzjoni jew hi marbuta ma' mekkaniżmu li bħalissa mhuwiex magħruf.

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta' inibitur ta' ACE flimkien ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f'pazjenti bi storja medika ta' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta' ħsara fl-organu aħhari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika. Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta' benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li giet osservata żieda fir-riskju ta' iperkalemija, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma' monoterapija. Minhabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II ohrajn.

Għalhekk, inibituri ta' ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II m'għandhomx jintużaw fl-istess hin f'pazjenti b'nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jżidied aliskiren ma' terapija standard ta' inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II f'pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' interess (iperkalemija, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b'mod iktar frekwenti fil-grupp ta' aliskiren milli fil-grupp tal-placebo.

Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b'hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta' mortalità u l-morbożità kardjovaskulari.

L-effetti tat-taħlita fissa tad-doża ta' telmisartan/HCTZ fuq il-mortalità u l-morbożità kardjovaskulari għadhom mhumiex magħrufa.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, giet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wieħed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71,533 każ ta' BCC u 8,629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14,430,833 u għal 172,462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulattiva) gie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Giet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u lesponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, blużu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir ($\sim 25,000$ mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-oghla doża kumulattiva ($\sim 100,000$ mg) (ara wkoll issezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-għoti flimkien ta' hydrochlorothiazide u telmisartan ma jidherx li jaffettwa l-farmakokinetika tal-ebda waħda miż-żewġ mediċini f'persuni f'saħħithom.

Assorbiment:

Telmisartan: Wara l-għoti mill-ħalq, konċentrazzjonijiet massimi ta' telmisartan jintlaħqu wara 0.5 – 1.5 siegħa wara d-dożaġġ. Il-bijodisponibilità assoluta ta' telmisartan f'doża ta' 40 mg u 160 mg kienet ta' 42 % u 58 %, rispettivament. L-ikel inaqqas ftit il-bijodisponibilità ta' telmisartan bi tnaqqis fl-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma - ħin (AUC) ta' madwar 6% bil-pillola ta' 40 mg, u madwar 19 % wara doża ta' 160 mg. Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittiehed fl-istat sajjem jew ma' ikel. It-tnaqqis żgħir fl-AUC mhux mistenni li jikkawża tnaqqis fl-effikaċja terapewtika. Telmisartan ma jakkumulaz b'mod sinifikanti fil-plażma meta jingħata ripetutament.

Hydrochlorothiazide: Wara l-għoti ta' Tolucombi mill-ħalq, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' hydrochlorothiazide jintlaħqu wara madwar 1.0 – 3.0 sigħat wara d-dożaġġ. Ibbażat fuq it-tneħħija kumulattiva renali ta' hydrochlorothiazide, il-bijodisponibilità assoluta kienet ta' madwar 60 %.

Distribuzzjoni:

Telmisartan jeħel ħafna mal-proteini fil-plażma ($>99.5\%$), l-aktar ma' l-albumina u alpha-1 acid glycoprotein. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni għal telmisartan hu ta' madwar 500 litru, li jindika twaħħil addizzjonali mat-tessut.

Hydrochlorothiazide jeħel mal-proteini fil-plażma f'ammont ta' 68%, u l-volum apparenti tad-distribuzzjoni hu ta' 0.83-1.14 l/kg.

Bijotrasformazzjoni:

Telmisartan hu metabolizzat permezz ta' konjugazzjoni li tiffurma acylglucuronide, li hu farmakoloġikament inattiv. Il-glucuronide tal-kompost ewlieni hu l-uniku metabolit li kien identifikat fil-bniedem. Wara doża waħda ta' telmisartan ittikkettat ^{14}C , il-glucuronide jirrappreżenta madwar 11 % tar-radjuattività mkejla fil-plażma. L-isoenzimi ta' ċitokrom P450 mhumiex involuti fil-metaboliżmu ta' telmisartan.

Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat fil-bniedem.

Eliminazzjoni:

Telmisartan: Wara l-għoti ġol-vini jew mill-ħalq ta' telmisartan ittikkettat ^{14}C , il-biċċa l-kbira tad-doża li tingħata ($>97\%$) kienet eliminata fl-ippurgar permezz ta' tneħħija biljari. Fl-awrina nstabu biss ammonti żgħar ħafna. It-tneħħija totali ta' telmisartan mill-plażma wara l-għoti mill-ħalq hi ta' 1500 ml/min. Il-*half-life* tat-tneħħija terminali kienet ta' >20 siegħa.

Hydrochlorothiazide jitneħħa kważi kollu bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. Madwar 60 % tad-doża orali titneħħa bħala sustanza mhux mibdula fi żmien 48 siegħa. Ir-rata ta' tneħħija renali hi ta' madwar 250-300 ml/min. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali ta' hydrochlorothiazide hi ta' 10 – 15-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Telmisartan: Il-farmakokinetika ta' telmisartan mogħti mill-ħalq mhux lineari tul doži minn 20 - 160 mg b'żidiet aktar milli proporzjonali tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max} u AUC) b'żidiet fid-doži.

Hydrochlorothiazide juri farmakokinetika lineari.

Pazjenti anzjani

Il-farmakokinetika ta' telmisartan mhumiex differenti bejn pazjenti anzjani u dawk li għandhom inqas minn 65 sena.

Sess

Il-koncentrazzjonijiet ta' telmisartan fil-plażma huma ġeneralment 2-3 darbiet ogħla fin-nisa milli fl-irġiel. Madankollu, fil-provi kliniċi, ma nstabu l-ebda żidiet sinifikanti fin-nisa fir-rispons tal-pressjoni tad-demem, jew fl-inċidenza ta' pressjoni baxxa meta wiehed ikun bilwieqfa. L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ. Kien hemm tendenza għal koncentrazzjonijiet ogħla ta' hydrochlorothiazide fil-plażma f'pazjenti nisa milli fl-irġiel. Din ma kinitx ikkunsidrata li għandha rilevanza klinika.

Pazjenti b'indeboliment renali

L-eliminazzjoni renali ma tikkontribwixxix għat-tneħħija ta' telmisartan. Ibbażat fuq esperjeza modesta f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30-60 ml/min, medja ta' madwar 50 ml/min), l-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'funzjoni renali mnaqqsa. Telmisartan ma jitneħħiex mid-demem bl-omodijalisi. F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali, ir-rata tat-tneħħija ta' hydrochlorothiazide titnaqqas. Fi studju tipiku f'pazjenti b'medja ta' tneħħija tal-kreatinina ta' 90 ml/min, il-*half-life* tal-eliminazzjoni ta' hydrochlorothiazide żdiedet. F'pazjenti li huma funzjonalment anferiċi, il-*half-life* tal-eliminazzjoni hi ta' madwar 34 siegħa.

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment epatiku juru żieda fil-bijodisponibilità assoluta sa kważi 100%. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma saru l-ebda studji kliniċi addizzjonali bil-prodott tat-Taħlita Fissa tad-Doża ta' 80 mg/25 mg. Fi studji dwar is-sigurtà qabel l-użu kliniku li saru bl-ġħoti flimkien ta' telmisartan u hydrochlorothiazide f'firien u klieb bi pressjoni tad-demem normali, doži li pproduċew espożizzjoni komparabbli ma' dik fil-medda terapewtika klinika, ma żvelaw l-ebda sejbiet addizzjonali li ma kinux diġà osservati bl-ġħoti ta' kull mediċina waħidha. Is-sejbiet tossikoloġiċi osservati jidhru li m'għandhom l-ebda rilevanza għall-użu terapewtiku fil-bniedem.

Ir-riżultati tossikoloġiċi magħrufa sew minn studji li kienu saru qabel l-użu kliniku b'inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin u b' antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II kienu: tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli l-ħomor (eritrociti, emoglobina, ematokrit), bidliet tal-emodinamika renali (żieda fin-nitroġenu tal-urea fid-demem u kreatinina), żieda fl-attività tar-renin fil-plażma, ipertrofija/iperplasia taċ-ċelluli juxtaglomerulari, u ħsara mukożali gastrika. Il-leżjonijiet gastrici setgħu jkunu evitati/jittaffew permezz ta' supplimentazzjoni orali ta' soluzzjoni ta' sodium chloride kif ukoll billi l-animali nżammem fi gruppi. Fil-klieb, it-twessigh tubulari renali u l-atrofija kienu osservati. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati li huma minhabba l-attività farmakoloġika ta' telmisartan.

Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ċara ta' effett teratogeniku, madankollu fil-livelli ta' doži ta' telmisartan li kienu tossiċi, ġie osservat effett fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieh, bħal piż baxx tal-ġisem u dewmien biex jinfethu l-għajnejn.

Telmisartan ma wera l-ebda evidenza ta' mutageniċità u ta' attività klastogenika rilevanti fi studji *in vitro*, u l-ebda evidenza ta' karċinogeneċità fil-firien u fil-ġrieden. Studji b'hydrochlorothiazide urew evidenza ekwivoka għal effett ġenotossiku jew karċinogeniku f'xi mudelli sperimentali. Madankollu,

l-esperjenza estensiva fil-bniedem b'hydrochlorothiazide ma wrietx rabta bejn l-użu tiegħu u ż-żieda fin-neoplażmi.

Għall-potenzjal fetotossiku tat-taħlita ta' telmisartan/hydrochlorothiazide, ara sezzjoni 4.6.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hydroxypropylcellulose

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Mannitol

Meglumine

Povidone (K30)

Silica, anidri kollojdali

Sodium hydroxide (E524)

Sodium stearyl fumarate

Sorbitol (E420)

Yellow ferric oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji (fojl ta' OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 3 snin

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b'dessikant//fojl tal-Al): Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji (fojl ta' OPA/tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 u 100 x 1 pillola f'kaxxa.

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b'dessikant//fojl tal-Al): 14 x 1 u 98 x 1 pillola f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Marzu 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta' Jannar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati

fl-istess ħin.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat skont l-iskeda ta' żmien maqbula mis-CHMP.

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate u sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola.

Folja (fojl ta' OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al)

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

Folja (fojl tal-OPA/Al/PE b'dessikant//fojl tal-Al)

14 x 1 pillola
98 x 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tolucombi 40 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Fuq il-folji li fihom 7 pilloli biss

TNEJN

TLIETA

ERBGHA

HAMIS

ĠIMGHA

SIBT

HADD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate u sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola.

Folja (fojl ta' OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al)

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

Folja (fojl tal-OPA/Al/PE b' dessikant//fojl tal-Al)

14 x 1 pillola
98 x 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tolucombi 80 mg/12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Fuq il-fojl li fihom 7 pilloli biss

TNEJN

TLIETA

ERBGHA

HAMIS

ĠIMGHA

SIBT

HADD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolucombi 80 mg/25 mg pilloli
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 25 mg ta' hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate u sorbitol (E420).
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola.

Folja (fojl ta' OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al)

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

Folja (fojl tal-OPA/Al/PE b' dessikant//fojl tal-Al)

14 x 1 pillola
98 x 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolucombi 80 mg/25 mg pilloli
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Fuq il-folji li fihom 7 pilloli biss

TNEJN

TLIETA

ERBGHA

HAMIS

ĠIMGHA

SIBT

HADD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

Tolucombi 80 mg/25 mg pilloli

telmisartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Tolucombi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tolucombi
3. Kif għandek tiehu Tolucombi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tolucombi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tolucombi u għalxiex jintuża

Tolucombi hu taħlita ta' żewġ sustanzi attivi, telmisartan u hydrochlorothiazide f'pillola waħda. Dawn iż-żewġ sustanzi jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni tad-demmm għolja.

- Telmisartan jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu antagonisti tar-ricetturi ta' angiotensin II. Angiotensin-II hu sustanza magħmula fil-ġisem tiegħek li tikkawża li l-vini/arterji tad-demmm jidjieu, u b'hekk tiżdied il-pressjoni tad-demmm. Telmisartan jimblokka l-effett ta' angiotensin II biex b'hekk il-vini u l-arterji jitwessgħu, u l-pressjoni tad-demmm tonqos.
- Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha dijuretici thiazide, li jikkawżaw żieda fl-ammont tal-awrina, u dan iwassal għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm tiegħek.

Jekk il-pressjoni tad-demmm għolja ma tkunx ikkurata, tista' tagħmel ħsara lill-vini jew arterji f'diversi organi, u dan xi kultant jista' jwassal għal attack qalb, insufficjenza tal-kliewi jew tal-qalb, puplesija, jew li wiehed jagħma. Generalment ma jkunx hemm sintomi ta' pressjoni tad-demmm għolja qabel ma ssir il-ħsara. Għaldaqstant hu importanti li tkejjel il-pressjoni tad-demmm regolarment biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

Tolucombi jintuża (40 mg/12.5 mg, 80 mg/12.5 mg) għall-kura ta' pressjoni tad-demmm għolja (pressjoni għolja essenzjali) f'adulti li l-pressjoni tad-demmm tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed meta telmisartan jintuża waħdu.

Tolucombi jintuża (80 mg/25 mg) għall-kura ta' pressjoni tad-demmm għolja (pressjoni għolja essenzjali) f'adulti li l-pressjoni tad-demmm tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'Tolucombi 80 mg/12.5 mg f'pazjenti li qabel kienu stabilizzati b'telmisartan u hydrochlorothiazide li ngħataw waħidhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tolucombi

Tieħux Tolucombi

- jekk inti allergiku għal telmisartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal hydrochlorothiazide jew għal xi medicini oħrajn derivati minn sulfonamide.
- jekk inti iktar minn 3 xhur tqila. (Ikun aħjar ukoll li tevita Tolucombi kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala.)
- jekk għandek problemi severi tal-fwied bħal kolestasi jew ostruzzjoni biljari (problemi fit-tnixxija tal-bila mill-fwied u l-bużżieqa tal-marrara) jew kwalunkwe mard sever ieħor tal-fwied.
- jekk għandek mard sever tal-kliewi.
- jekk it-tabib tiegħek jistabilixxi li għandek livelli baxxi ta' potassium jew livelli għolja ta' calcium fid-demm li ma jitjibux bil-kura.
- jekk għandek id-dijabete jew funzjoni tal-kliewi indebolita u qed tiġi kkurat b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Tolucombi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Ellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Tolucombi jekk qed tbatu jew kont tbatu mill-kondizzjonijiet jew mard li ġej:

- Pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni), x'aktarx li sseħħ jekk inti tkun deidrat (telf eċċessiv ta' ilma mill-ġisem) jew ikollok defiċjenza ta' melħ minhabba terapija dijuretika (pillola tal-awrina), dieta b'livelli baxxi ta' melħ, dijarea, rimettar, jew emodijalisi
- Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
- Stenosi tal-arterji renali (tidjiq tal-vini/arterji lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi).
- Mard tal-fwied.
- Problemi tal-qalb.
- Dijabete.
- Gotta.
- Livelli għoljin ta' aldosterone (iż-żamma tal-ilma u l-melħ fil-ġisem flimkien ma' żbilanè ta' diversi minerali fid-demm).
- Lupus erythematosus sistemiku (imsejjaħ ukoll "lupus" jew "SLE") marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tattakka lill-ġisem.
- Is-sustanza attiva hydrochlorothiazide tista tikkaguna reazzjoni mhux tas-soltu, li tirriżulta fi tnaqqis tal-vista u uġiġħ fl-għajnejn. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fis-saff vaskulari tal-għajn (effużjoni korojdali) jew zieda fil-pressjoni ta' għajnejk u jistgħu jseħħu fi żmien sigħat għal ġimġat wara li tieħu Tolucombi. Dan jista' jwassal għal telf fil-vista, jekk ma jiġix ikkurat.
- Jekk kellek kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikolari l-użu fit-tul b' dozi għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tieħu Tolucombi.
- Jekk kellek problemi fin-nifs jew fil-pulmun (inkluż infjammazzjoni jew fluwidu fil-pulmun) wara t-tehid ta' hydrochlorothiazide fil-passat. Jekk tiżviluppa xi qtugħ ta' nifs sever jew diffikultà biex tieħu n-nifs wara li tieħu Tolucombi, fittex attenzjoni medika immedjatament.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Tolucombi jekk qed tieħu:

- digoxin.
- xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja:
 - inibitur ta' ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b'mod partikolari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.
 - aliskiren.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Tolucombi mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel stadji tat-tqala, u m'għandux jittiehed jekk inti iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dik il-fażi tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Il-kura b'hydrochlorothiazide tista' tikkawża zbilanċ tal-elettroliti f'gismek. Sintomi tipiċi ta' zbilanċ tal-fluwidu jew tal-elettroliti jinkludu haġq xott, dgħufija, letarġija, ngħas, nuqqas ta' kwiet f'gismek, uġiġħ fil-muskoli jew bughawwieġ, nawseja (tħossok ser tirremetti), rimettar, muskoli għajjenin, rata anormali ta' taħbit mgħaġġel tal-qalb (iktar minn 100 taħbita kull minuta). Jekk ikollok xi waħda minn dawn, għandek tgħid lit-tabib tiegħek.

Għandek tgħid ukoll lit-tabib tiegħek jekk ikollok zieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx b'sintomi ta' ħruq mix-xemx (bħal ħmura, ħakk, nefha, nfafet) li jseħħu iktar malajr min-normal.

F'każ ta' operazzjoni jew anestetici, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Tolucombi.

Tolucombi jista' jkun inqas effettiv fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem f'pazjenti suwed.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek, il-pressjoni tad-demem, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demem tiegħek f'intervalli regolari. Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura "Tieħu Tolucombi".

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Tolucombi fit-tfal u fl-adolexxenti sa l-età ta' 18-il sena mhux rakkomandat.

Mediċini oħra u Tolucombi:

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jibdel id-doża ta' dawn il-mediċini l-oħrajn, jew jieħu prekawzjonijiet oħrajn. F'xi każijiet, jista' jkollok tieqaf tieħu waħda mill-mediċini. Dan japplika b'mod speċjali għal mediċini elenkati hawn taħt li jittieħdu fl-istess ħin ma' Tolucombi:

- Mediċini li fihom il-lithium għall-kura ta' xi tipi ta' dipressjoni
- Mediċini marbuta ma' livell baxx ta' potassium fid-demem (ipokalemija) bħal diuretici oħrajn, ('pilloli tal-awrina'), lassattivi (eż. castor oil), kortikosteroidi (eż. prednisone), ACTH (ormon), amphotericin (mediċina antifungali), carbenoxolone (jintuża għall-kura ta' ulċeri tal-ħalq), penicillin G sodium (antibijotiku), u salicylic acid u derivattivi tiegħu.
- Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demem bħal diuretici li ma jipproduċux potassium, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li jkun fihom il-potassium, inibituri ta' ACE, cyclosporin (mediċina immunosoppressanti) u prodotti mediċinali oħrajn bħal heparin sodium (antikoagulant).
- Mediċini li huma affettwati minn tibdil tal-livell tal-potassium fid-demem bħal mediċini tal-qalb (eż. digoxin) jew mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb tiegħek (eż. quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol), mediċini użati għal disturbi mentali (eż. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine) u mediċini oħrajn bħal ċerti antibijotici (eż. sparfloxacin, pentamidine) jew ċerti mediċini għall-kura ta' reazzjonijiet allergici (eż. terfenadine).
- Mediċini għall-kura tad-dijabete (insulini jew mediċini orali bħal metformin).
- Cholestyramine u colestipol, mediċini biex ibaxxu l-livelli tax-xaħam fid-demem.
- Mediċini biex iżidu l-pressjoni tad-demem, bħal noradrenaline.
- Mediċini li jirrilassaw il-muskoli, bħal tubocurarine.
- Supplimenti tal-calcium u/jew supplimenti ta' vitamina D.
- Mediċini antikolinergici (mediċini użati biex jikkuraw varjetà ta' disturbi bħal bughawwieġ gastrointestinali, spażmu tal-bużżeġa tal-awrina, azzma, dardir waqt il-moviment/ivvjaġġar, spażmi muskolari, il-marda tal-Parkinson u bħala għajnuna meta tingħata l-anestezija) bħal atropine u biperiden.
- Amantadine (mediċina użata biex tikkura l-marda ta' Parkinson u tintuża wkoll bix tikkura jew tipprevjeni ċertu mard ikkawżat mill-virus).
- Mediċini oħrajn li jintużaw biex jikkuraw pressjoni tad-demem għolja, kortikosteroidi, mediċini li jtaffu l-uġiġħ (bħalma huma mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni [NSAIDs]) mediċini għall-kura kanċer, gotta, jew artrite.

- Jekk qed tieħu inibitur ta' ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi "Tihux Tolucombi" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- Digoxin.

Tolucombi jista' jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demem ta' mediċini oħrajn jew ta' mediċini b'potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demem (eż. baclofen, amifostine). Barra minn hekk, pressjoni baxxa tad-demem tista' tiġi aggravata b'alkoħol, barbiturati, narkotiċi jew antidepressivi. Tista' tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok bżonn taġġusta d-doża tal-mediċina l-oħra tiegħek meta tkun qed tieħu Tolucombi.

L-effett ta' Tolucombi jista' jitnaqqas meta tieħu NSAIDs (non steroidal antiinflammatory drugs, eż. acetylsalicyl acid jew ibuprofen).

Tolucombi ma' ikel u alkoħol

Tista' tieħu Tolucombi mal-ikel jew fuq stonku vojt. Evita li tieħu l-alkoħol sakemm tkun kellimt lit-tabib tiegħek. L-alkoħol jista' jikkawża li l-pressjoni tad-demem tiegħek tinżel aktar u/jew iżid ir-riskju li inti tistordi jew li jhossok hażin.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Tolucombi qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Tolucombi. Tolucombi mhuwiex rakkomandat matul it-tqala, u m'għandux jittiehed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk ser tibda tredda'. Tolucombi mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddegħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħżel kura oħra għalik jekk tixtieq tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi nies ihossuhom storduti jew għajjenin meta jkunu kkurati għal pressjoni tad-demem għolja. Jekk thossok stordut jew għajjen, m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Tolucombi fih lactose, sorbitol u sodium

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Tolucombi 40 mg/12.5 mg fih 147.04 mg sorbitol f'kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 29.8 kg.

Tolucombi 80 mg/12.5 mg u Tolucombi 80 mg/25 mg fihom 294.08 mg sorbitol f'kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 58.8 kg. Pazjenti li jiżnu 58.8 kg jew inqas għandhom jieħdu inkonsiderazzjoni li sorbitol huwa sors ta' fruttożju u jekk it-tabib tiegħek qallek li inti (jew it-tifel / tifla tiegħek) għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja tal-fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti (jew ibnek / bintek) tieħu jew tingħata din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Tolucombi

Dejjem għandek tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża normali hija pillola waħda darba kuljum. Ipprova hu pillola fl-istess hin kuljum. Tista' tiegħu Tolucombi ma' l-ikel jew mingħajr l-ikel. Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma' ftit ilma jew ma' xi xarba oħra mhix alkoħolika. Hu importanti li tiegħu Tolucombi kuljum sakemm it-tabib tiegħek jagħtik parir ieħor.

Jekk il-fwied tiegħek mhux qed jaħdem kif suppost, id-doża tas-soltu m'għandhiex taqbeż 40 mg/12.5 mg darba kuljum.

Jekk tiegħu Tolucombi aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiegħu pilloli żejda jista' jkollok sintomi bħal pressjoni tad-demmm baxxa u taħbit mgħaġġel tal-qalb. Taħbit bil-mod tal-qalb, sturdament, rimettar, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insuffiċjenza tal-kliewi, ġew irrappurtati wkoll. Minħabba l-komponent hydrochlorothiazide, pressjoni tad-demmm baxxa b'mod notevoli u livelli baxxi ta' potassium fid-demmm jistgħu jseħħu wkoll, li jistgħu jirrizultaw f'dardir, ngħas u bugħawwieġ tal-muskoli u/jew taħbit irregolari tal-qalb assoċjat mal-użu fl-istess hin ta' medicini bħal digitalis jew ċerti kuri kontra l-arritmija. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jew lill-eqreb dipartiment ta' l-emergenza immedjatament.

Jekk tinsa tiegħu Tolucombi

Jekk tinsa tiegħu doża, tinkwetax. Hudha hekk kif tiftakar, imbagħad kompli hudha bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola f'jum wiehed, hu d-doża normali tiegħek fil-jum ta' wara. **M'għandekx tiegħu** doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni medika immedjata:

Trid tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

Sepsis* (ta' spiss imsejha "avvelenament tad-demmm", hi infezzjoni severa b'rispons infjammatorju tal-ġisem kollu), nefha mgħaġġla tal-ġilda u l-mukuża (angjoedema), jitiġħu l-inafet u s-saff ta' fuq tal-ġilda jitqaxxar (nekrolisi epidermalis tossika); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000) jew ta' frekwenza mhux magħrufa (nekrolisi epidermalis tossika) iżda huma estremament serji u l-pazjenti għandhom jieqfu jiehdu l-prodott u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk dawn l-effetti ma jiġux ikkurati, jistgħu jkunu fatali. Giet osservata żieda fl-inciċenza b'telmisartan biss, biss din ma tistax tiġi eskluża għal Tolucombi.

Effetti sekondarji possibbli ta' Tolucombi:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10):
Sturdament.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100):

Tnaqqis fil-livelli tal-potassium fid-demmm, ansjetà, hass hażin (sinkope), sensazzjoni ta' tnefnim, sensazzjoni bħal qisu xi hadd qed inigġżek bil-labar (parestesija), tħoss kollox idur bik (vertigo), taħbit tal-qalb mgħaġġel (takikardija), disturbi fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb, pressjoni tad-demmm baxxa, il-pressjoni tad-demmm taqa' f'daqqa meta tkun bilwieqfa, qtugħ ta' nifs (dispneja), dijarea, ħalq xott, gass, uġiġħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, disfunzjoni erettile (ma tkunx kapaċi

jkollok jew iżzomm erezzjoni), uġiġh fis-sider, żieda fil-livelli tal-uric acid fid-demm.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000):

Infjammazzjoni tal-pulmun (bronkite), attivazzjoni jew aggravament ta' lupus erythematosus sistemiku (marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tattakka lill-ġisem, u tikkawża wġiġh fil-ġogi, raxx tal-ġilda u deni); uġiġh fil-grizmejn, sinuses infjammati, thossok imdejjaq (dipressjoni), diffikultà biex torqod (insomnja), indeboliment fil-vista, diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġh addominali, stitikezza, gass żejjed (dispepsja), thossok imdardar (rimettar), infjammazzjoni tal-istonku (gastrite), funzjoni anormali tal-fwied (hemm aktar çans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dan l-effett sekondarju), ħmura tal-ġilda (eritema), reazzjonijiet allergiċi bħal ħakk jew raxx, żieda fl-gharaq, ħorriqija (urtikarja), uġiġh fil-ġogi (artralġja) u uġiġh fl-estremijiet, bughawwieġ fil-muskoli, mard qisu influwenza, uġiġh, livelli baxxi ta' sodium, żieda fil-livelli tal-kreatinina, enzimi epatici jew creatine phosphokinase fid-demm.

Reazzjonijiet avversi rapportati b'wieħed mill-komponenti ewlenien jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali b'Tolucombi, anke jekk ma jiġux osservati waqt provi kliniċi b'dan il-prodott.

Telmisartan

F'pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100):

Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġiġh fil-grizmejn, sinuses infjammati, riħ komuni), infezzjoni fl-apparat urinarju, tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija), livelli għoljin ta' potassium fid-demm, rata baxxa ta' tahbit tal-qalb (bradikardija), indeboliment fil-kliewi li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi, dgħufija, sogħla.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1000):

Għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija), żieda f'ċerti ċelluli bojod tad-demm (eosinofilija), reazzjoni allergika serja (eż. sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika, raxx minħabba l-medicina), livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (f'pazjenti dijabetiċi), stonku mqalleb, ekżema (disturb fil-ġilda), artosi, infjammazzjoni tat-tendini, tnaqqis fl-emoglobina (proteina fid-demm), nġhas.

Effetti sekondarji rar ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10,000)

Hriehi progressivi ta' tessut tal-pulmun (mard interstizzjali tal-pulmun)**

* Jista' jkun li l-avveniment ġara b'kombinazzjoni, jew jista' jkun marbut ma' mekkanizmu li bħalissa mhux magħruf.

** Kazijiet ta' ġriehi progressivi ta' tessut tal-pulmun ġew rapportati waqt it-teħid ta' telmisartan. Madanakollu mhux magħruf jekk telmisartan hux il-kawża.

Hydrochlorothiazide

F'pazjenti li kienu qed jieħdu hydrochlorothiazide waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrapportati:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni):

Thossok imdardar (tqalligħ), livell baxx ta' magnesium fid-demm.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000 persuna):

Tnaqqis tal-plejtlits fid-demm, li jżid ir-riskju ta' fsada jew tbengil (marki zġhar ħomor fil-vjola fil-ġilda jew f'tessut ieħor ikkawżati minn fsada), livell għoli ta' calcium fid-demm, uġiġh ta' ras.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna):

Żieda fil-pH (bilanc tal-aċidu-bażi disturbat) minħabba livell baxx ta' chloride fid-demm, diffikultà respiratorja akuta (is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs sever, deni, dgħufija, u konfużjoni).

Effetti sekondarji ta' frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

Infjammazzjoni tal-glandola tal-bżieq, kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (Kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fin-numru (jew anke nuqqas) ta' ċelluli fid-dem, li jinkludu għadd baxx taċ-ċelluli tad-dem homor u taċ-ċelluli tad-dem bojod, reazzjonijiet allergiċi serji (eż. sensitività eċċessiva, reazzjoni anafilattika), tnaqqis jew telf tal-aptit, nuqqas ta' kwiet f'ġismek, sturdament, vista mċajpra jew tara kollox isfar, tnaqqis fil-vista u wġiġh flgħajnejn (sinjali possibbli ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fis-saff vaskulari tal-għajn (effużjoni korojdali) jew mijopja akuta jew glawkoma ta' angolu magħluq), infjammazzjoni tal-vini jew arterji (vaskulite nekrotizzanti), frixa infjammata, stonku mqalleb, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra), sindrome qisu lupus (kundizzjoni li tixbah hafna lil marda msejha lupus erythematosus sistemiku fejn is-sistema immuni tal-ġisem tattakka lill-ġisem); disturbi tal-ġilda bħal vini jew arterji infjammati, żieda fis-sensittività għad-dawl tax-xemx, raxx, ħmura tal-ġilda, infafet fix-xufftejn, għajnejn jew ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni (sinjali possibbli ta' eritema multiforme), dgħufija, infjammazzjoni tal-kliewi jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, glucose fl-awrina (glikosuriya), deni, indeboliment fil-bilanċ tal-elettroliti, livelli għolja ta' kolesterol fid-dem, tnaqqis fil-volum tad-dem, żieda fil-livelli tal-glucose fid-dem, diffikultajiet biex tikkontrolla l-livelli tal-glucose fid-dem/awrina f'pazjenti b'dijanjozi ta' dijabete mellitus, jew xaħam fid-dem.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tolucombi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża.. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tolucombi

- Is-sustanzi attivi huma telmisartan u hydrochlorothiazide.
Kull pillola fiha 40 mg ta' telmisartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.
Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.
Kull pillola fiha 80 mg ta' telmisartan u 25 mg ta' hydrochlorothiazide.
- Is-sustanzi l-oħra huma hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, meglumine, povidone (K30), red ferric oxide (E172) – fil-pilloli ta' 40 mg/12.5 mg u 80 mg/12.5 mg biss, silica anidru kollojdali, sodium hydroxide (E524), sodium stearyl fumarate, sorbitol (E420) u yellow ferric oxide (E172) – fil-pilloli ta' 80 mg/25 mg biss. Ara sezzjoni 2 "Tolucombi fih lactose, sorbitol u sodium".

Kif jidher Tolucombi u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli ta' 40 mg/12.5 mg huma: Bojod għal kważi bojod jew bojod fir-roża fuq naħa waħda u roża irhamata fuq in-naħa opposta ta' pillola fuq żewġ saffi ovali mzaqqa, bid-dimensjonijiet tal-pillola 15 mm x 7 mm.

Il-pilloli ta' 80 mg/12.5 mg huma: Bojod għal kważi bajda jew bajda fir-roża fuq naħa waħda u roża irħamata fuq in-naħa opposta ta' pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 18 mm x 9 mm.

Il-pilloli ta' 80 mg/25 mg huma: Bojod għal safrani fl-abjad u safrani irħamat fuq in-naħa opposta ta' pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 18 mm x 9 mm.

Folji (fojl ta' OPA/tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 u 100 x 1 pillola f'kaxxa.

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b'dessikant//fojl tal-Al): 14 x 1 u 98 x 1 pillola f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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 (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.