

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletki

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki 40 mg/12,5 mg zawiera 57 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 147,04 mg sorbitolu (E 420).

Każda tabletki 80 mg/12,5 mg zawiera 114 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 294,08 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletki

Białe do prawie białych lub różowawo białe po jednej stronie i marmurkowo różowe po drugiej stronie, dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki o wymiarach 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletki

Białe do prawie białych lub różowawo białe po jednej stronie i marmurkowo różowe po drugiej stronie, dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki o wymiarach 18 mm x 9 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Tolucombi (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg oraz telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Tolucombi powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których nadciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu, przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu telmisartanu w dawce 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu telmisartanu w dawce 80 mg.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie należy przekraczać dawki produktu leczniczego Tolucombi 40 mg/12,5 mg raz na dobę. Tolucombi nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ciąży powinny być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tolucombi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Tolucombi należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tolucombi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ telmisartan jest eliminowany z żółcią, Tolucombi nie powinien być stosowany u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Tolucombi pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczące zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

#### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

#### Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Produktu leczniczego Tolucombi nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Tolucombi u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Tolucombi u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w związku z tym zaleca się monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym.

#### Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego i (lub) ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego Tolucombi.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub w przebiegu chorób nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie produktu leczniczego Tolucombi w tych przypadkach nie jest zalecane.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

#### Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w produkcie leczniczym Tolucombi nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd wystąpienie objawów związanych z hiperurykemią lub dną moczanową może zostać przyspieszone.

#### Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w osoczu powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe, skurcze, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

##### - Hipokaliemia

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy lub u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są leczeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

##### - Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu leczniczego Tolucombi, na receptor angiotensyny II (AT1) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Tolucombi, czynniki ryzyka związane z jej wystąpieniem obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas, powinny być stosowane z dużą ostrożnością podczas terapii produktem leczniczym Tolucombi (patrz punkt 4.5).

##### - Hiponatremia i alkalozja hipochloremiczna

Nie ma dowodów na to, aby Tolucombi zmniejszał lub zapobiegał hiponatremii wywołanej stosowaniem diuretyków. Niedobór chlorków na ogół jest umiarkowany i nie wymaga leczenia.

##### - Hiperkalcemia

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

##### - Hipomagnezemia

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemia (patrz punkt 4.5).

#### Laktoza, sorbitol i sól

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Tolucombi 40 mg /12,5 mg zawiera 147,04 mg sorbitolu w każdej tabletkie, co odpowiada 5 mg /kg/dzień, jeśli masa ciała wynosi 29,8 kg.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających rukożę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Tolucombi 80 mg /12,5 mg zawiera 294,08 mg sorbitolu w każdej tabletkie, co odpowiada 5 mg / kg / dzień, jeśli masa ciała wynosi 58,8 kg. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających rukożę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych. Pacjenci o wadze 58,8 kg lub mniejszej z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

#### Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w leczeniu nadciśnienia u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

#### Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą niedokrwienną serca może spowodować zawał serca lub udar.

#### Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem. Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układuowego po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu.

W związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas leczenia, zaleca się przerwanie podawania leku. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania leku wydaje się być konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, do ostrej przejściowej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazidu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazylu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazylu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Tolucombi i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazylu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazylu wystąpił ARDS.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Lit

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano przypadki z antagonistami receptora angiotensyny II (w tym Tolucombi). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i produktu leczniczego Tolucombi (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne): jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem leczniczym zawierającym hydrochlorotiazyl i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić działanie hydrochlorotiazylu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, sole zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze takie jak sól sodowa heparyny): jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym hydrochlorotiazyl i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

##### Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania produktu leczniczego Tolucombi jednocześnie: z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naporstnicy, leki przeciwartmyczne); z lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwartmyczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);

- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- niektóre leki przeciwpshotyczne: (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki: (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina iv.).

#### Glikozydy nparstnicy

Wywołana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami nparstnicy (patrz punkt 4.4).

#### Digoksyna

Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (leki doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

#### Metformina

Metformina powinna być ostrożnie stosowana: istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej z powodu potencjalnej niewydolności nerek wywołanej przez hydrochlorotiazyd.

#### Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

#### Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Ich działanie może być osłabione.

#### Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)



Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez hydrochlorotiazyd.

#### Produkty lecznicze stosowane w dniu (np. probenecyd, sulfinpyrazon i allopurynol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazynu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

#### Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

#### Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazyny mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie współczynnika opróżniania żołądka.

#### Amantadyna

Tiazyny zwiększają ryzyko działań niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

#### Środki cytotoksyczne: (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazyny mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące produkty lecznicze mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna.

Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki przeciwdepresyjne.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tolucombi u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

#### Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Tolucombi w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych leków posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Małe ilości hydrochlorotiazydu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Duże dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tolucombi podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu leczniczego Tolucombi podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki produktu leczniczego.

#### Płodność

W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano wpływu telmisartanu i hydrochlorotiazydu na płodność u kobiet i mężczyzn.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tolucombi może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania produktu Tolucombi mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 1471 pacjentów, 835 pacjentów otrzymywało telmisartan i hydrochlorotiazyd, a 636 sam telmisartan, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu leczniczego Tolucombi była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ( $p \leq 0,05$ ) w przypadku połączenia telmisartanu i hydrochlorotiazynu niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych. Podczas stosowania produktu leczniczego Tolucombi mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania według konwencji dotyczącej częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego układuwego<sup>1</sup>

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hipokaliemia

Rzadko: Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, hiponatremia

#### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Niepokój

Rzadko: Depresja

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zawroty głowy

Niezbyt często: Omdlenia, parestazje

Rzadko: Bezsenność, zaburzenia snu

#### Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy

#### Zaburzenia serca

Niezbyt często: Częstoskurcz, arytmie

#### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Duszność

Rzadko: Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia

Rzadko: Ból brzucha, zaparcia, dyspepsja, wymioty, zapalenie żołądka

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby<sup>2</sup>

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni  
Rzadko: Ból stawów, kurcze mięśni, ból kończyn

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Zaburzenia erekcji

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej  
Rzadko: Objawy grypopodobne, ból

#### Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi  
Rzadko: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

1: Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

2: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie *”Opis wybranych działań niepożądanych”*

#### *Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach*

Działania niepożądane, o których donoszono wcześniej, dotyczące poszczególnych składników, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania produktu leczniczego Tolucombi, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych leku.

#### Telmisartan:

Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo, była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania samego placebo (43,9%). W poniższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo- naczyniowych.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza

Rzadko: Posocznica, w tym zakończona zgonem<sup>3</sup>

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość

Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkaliemia

Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Rzadkoskurcz

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: Senność

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Kaszel

Bardzo rzadko: Śródmiąższowa choroba płuc<sup>3</sup>

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: Dolegliwości żołądkowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Wyprysk, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna

Zaburzenia nerek i układu moczowego

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Osłabienie

Badania diagnostyczne

Rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

3: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie "Opis wybranych działań niepożądanych".

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd może spowodować lub nasilić zmniejszenie objętości krwi krążącej, co może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania związane ze stosowaniem samego hydrochlorotiazylu:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Nieznane: Zapalenie ślinianki

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość nieznana: Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: Małopłytkowość (niekiedy ze skazą krwotoczną)

Nieznane: Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznane: Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznane: Niewłaściwa kontrola cukrzycy

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Często: Hipomagnezemia
- Rzadko: Hiperkalcemia
- Bardzo rzadko: Alkalozja hipochloremiczna
- Nieznane: Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia

#### Zaburzenia psychiczne

- Nieznane: Niepokój

#### Zaburzenia układu nerwowego

- Rzadko: Ból głowy
- Nieznane: Uczucie pustki w głowie

#### Zaburzenia oka

- Nieznane: Widzenie na żółto, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania

#### Zaburzenia naczyniowe

- Nieznane: Martwicze zapalenie naczyń

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Bardzo rzadko: Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia żołądka i jelit

- Często: Nudności
- Nieznane: Zapalenie trzustki, ból brzucha

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Nieznane: Żółtaczkę miąższowa, żółtaczkę cholestatyczną

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Nieznane: Zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Nieznane: Osłabienie

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Nieznane: Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek, cukromocz

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Nieznane: Gorączka

#### Badania diagnostyczne

- Nieznane: Zwiększenie stężenia triglicerydów

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

##### Posocznica

W badaniu PROfESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz punkt 5.1).

#### Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Nie ustalono stopnia, w jakim można usunąć hydrochlorotiazyd za pomocą hemodializy.

#### Objawy

Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) z przyspieszeniem akcji serca związaną z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych leków przeciwartmicycznych.

#### Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjent powinien być ściśle obserwowany, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i ciężkości objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko podać sole i płyny.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07.

Tolucombi jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Tolucombi stosowany raz na dobę wywołuje efektywne i regularne zmniejszenie ciśnienia krwi we wszystkich dawkach terapeutycznych.

#### Mechanizm działania

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT<sub>1</sub>). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznanym jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U zdrowych ochotników dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywołany angiotensyną II. To hamujące działanie utrzymuje się w ciągu 24 godz. i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następczej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „*through to peak ratio*” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska odbicia (tzw. „*rebound hypertension*”). W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia hipotensyjnego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

##### Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu klinicznym ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz jednoczesnego podawania telmisartanu i ramiprylu na wyniki leczenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego u 25620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową, udar



mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA), chorobę tętnic obwodowych lub cukrzycę typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządowym (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią), co stanowi populację obciążoną ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z trzech następujących grup: grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), grupy otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8576) lub grupy otrzymującej jednocześnie telmisartan w dawce 80 mg i ramipryl w dawce 10 mg (n=8502). Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku.

Wykazano podobne działanie telmisartanu i ramiprylu w zakresie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca). Pierwszorzędowy punkt końcowy występował z podobną częstością w grupach przyjmujących telmisartan (16,7%) i ramipryl (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu wobec ramiprylu wynosił 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10),  $p$  (non-inferiority) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Odsetek zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów przyjmujących telmisartan i ramipryl wynosił odpowiednio 11,6% i 11,8%.

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08),  $p$  (non-inferiority) = 0,0004], stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE-I, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania zastosowane także w badaniu ONTARGET, losowo przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawane jako uzupełnienie dla standardowo przyjmowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI; 0,81–1,05;  $p=0,22$ ]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [0,87 (95% CI; 0,76-1,00,  $p=0,048$ )]. Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI; 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia.

Jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny był większy. Ponadto, w grupie jednocześnie stosującej telmisartan i ramipryl znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenia. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej populacji pacjentów.

W badaniu PRoFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu do placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95 % przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33 %) w porównaniu

do pacjentów przyjmujących placebo (0,16 %) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95 % przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmista<sup>r</sup>artan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem hydrochlorotiazydu wykazały, że zmniejsza on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

Wpływ połączenia stałych dawek telmisartanu i hydrochlorotiazydu na śmiertelność i zachorowalność osób z chorobą sercowo-naczyniową jest dotychczas niepoznany.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50 000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100 000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Łączne podawanie hydrochlorotiazydu i telmisartanu zdaje się nie wpływać u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę żadnej z substancji.

### Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie jest osiągane po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42 % i 58 %. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6 % po podaniu tabletki 40 mg i o około 19 % po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu produktu leczniczego Tolucombi, maksymalne stężenie hydrochlorotiazylu zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazylu, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60 %.

### Dystrybucja

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza (>99,5 %), głównie z albuminą i z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 68 %, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,83 - 1,14 l/kg.

### Biotransformacja

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzężanie do farmakologicznie nieaktywnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego <sup>14</sup>C telmisartanu glukuronid stanowił około 11 % mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochrom P450.

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

### Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem <sup>14</sup>C większa część podanej dawki (>97 %) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest większy niż 1500 l/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił >20 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Około 60 % dawki doustnej jest eliminowane w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

### Liniowość lub nieliniowość

Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu ( $C_{max}$  i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki.

Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i osób poniżej 65 lat.

### Płeć

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji na lek lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawkowania. Zanotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazylu w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

### Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie nerkowe nie wpływa na klirens telmisartanu. W oparciu o niewielkie doświadczenia z pacjentami z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, średnio około 50 ml/min) nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Telmisartanu nie można usunąć z krwi za pomocą hemodializy. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji hydrochlorotiazydu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirens kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji hydrochlorotiazydu był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania eliminacji wynosi 34 godziny.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie całkowitej biodostępności do prawie 100 %. Okres półtrwania eliminacji pozostał nie zmieniony u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach przedklinicznych dotyczących łącznego podawania telmisartanu i hydrochlorotiazydu u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem, dawki powodujące ekspozycję, porównywalne z klinicznymi dawkami terapeutycznymi, nie powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i poprzez izolowanie zwierząt w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z hydrochlorotiazydem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Jednakże szerokie doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu u ludzi nie wykazały związku pomiędzy jego stosowaniem a zwiększonym występowaniem nowotworów.

W celu uzyskania informacji o fetotoksyczności produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd patrz punkt 4.6.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Hydroksypropylceluloza  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Mannitol  
Meglumina  
Powidon (K30)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu wodorotlenek (E 524)  
Sodu stearylofumarany  
Sorbitol (E 420)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Blistry (folia OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 3 lata

Blistry (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć//Aluminium): 2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (folia OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tabletki, w pudełku tekturowym.

Blistry (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć//Aluminium): 14 x 1 i 98 x 1 tabletki, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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 tabletki

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/03/2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:08/01/2018 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 114 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 294,08 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe do żółtawo białych po jednej stronie i marmurkowo żółte po drugiej stronie, dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki o wymiarach 18 mm x 9 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Tolucombi (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem leczniczym Tolucombi 80 mg/12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazaydu podawanych osobno.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Tolucombi powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których nadciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu, przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną.

- Tolucombi 80 mg/25 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Tolucombi 80 mg/12,5 mg lub u pacjentów którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazaydu podawanych osobno.

Produkt leczniczy Tolucombi jest również dostępny w dawkach 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

*Zaburzenia czynności nerek*

Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, nie należy przekraczać dawki produktu leczniczego Tolucombi 40 mg/12,5 mg raz na dobę. Tolucombi nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tolucombi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Tolucombi należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tolucombi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ telmisartan jest eliminowany z żółcią, Tolucombi nie powinien być stosowany u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Tolucombi pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczone



zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

#### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

#### Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Produktu leczniczego Tolucombi nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Tolucombi u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Tolucombi u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w związku z tym zaleca się monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym.

#### Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego i (lub) ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego Tolucombi.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub w przebiegu chorób nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie produktu leczniczego Tolucombi w tych przypadkach nie jest zalecane.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

#### Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę

lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w produkcie leczniczym Tolucombi nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd wystąpienie objawów związanych z hiperurykemią lub dną moczanową może zostać przyspieszone.

#### Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w osoczu powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe, skurcze, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

#### - Hipokaliemia

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy lub u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są leczeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

#### - Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu leczniczego Tolucombi, na receptor angiotensyny II (AT1) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Tolucombi, czynniki ryzyka związane z jej wystąpieniem obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas, powinny być stosowane z dużą ostrożnością podczas terapii produktem leczniczym Tolucombi (patrz punkt 4.5).

#### - Hiponatremia i alkalozą hipochloremiczną

Nie ma dowodów na to, aby Tolucombi zmniejszał lub zapobiegał hiponatremii wywołanej stosowaniem diuretyków. Niedobór chlorków na ogół jest umiarkowany i nie wymaga leczenia.

#### - Hiperkalcemia

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

#### - Hipomagnezemia

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemia (patrz punkt 4.5).

#### Laktoza, sorbitol i sól

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera 294,08 mg sorbitolu w każdej tabletkie, co odpowiada 5 mg / kg / dzień, jeśli masa ciała wynosi 58,8 kg. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie

podawanych jednocześnie produktów zawierających ruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych. Pacjenci o wadze 58,8 kg lub mniejszej z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

#### Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w leczeniu nadciśnienia u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

#### Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą niedokrwienną serca może spowodować zawał serca lub udar.

#### Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem. Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu.

W związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas leczenia, zaleca się przerwanie podawania leku. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania leku wydaje się być konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, do ostrej przejściowej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazidu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMCS, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMCS i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z

możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Tolucombi i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Lit

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano przypadki z antagonistami receptora angiotensyny II (w tym Tolucombi). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i produktu leczniczego Tolucombi (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne): jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem leczniczym zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, sole zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze takie jak sól sodowa heparyny): jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania produktu leczniczego Tolucombi jednocześnie: z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne); z lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwaritmiczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- niektóre leki przeciwpowietrzne: (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki: (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina iv.).

#### Glikozydy naparstnicy

Wywołana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

#### Digoksyna

Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia

minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (leki doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

#### Metformina

Metformina powinna być ostrożnie stosowana: istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej z powodu potencjalnej niewydolności nerek wywołanej przez hydrochlorotiazyd.

#### Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

#### Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Ich działanie może być osłabione.

#### Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez hydrochlorotiazyd.

#### Produkty lecznicze stosowane w dniu (np. probenecyd, sulfapyrazon i allopurynol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfapyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

#### Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i

odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

#### Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie współczynnika opróżniania żołądka.

#### Amantadyna

Tiazydy zwiększają ryzyko działań niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

#### Środki cytotoksyczne: (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące produkty lecznicze mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu; baklofen, amifostyna.

Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki przeciwdepresyjne.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tolucombi u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-

łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia. Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazyd w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

#### Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Tolucombi w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych leków posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Małe ilości hydrochlorotiazyd przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Duże dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tolucombi podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu leczniczego Tolucombi podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki produktu leczniczego.

#### Płodność

W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano wpływu telmisartanu i hydrochlorotiazyd na płodność u kobiet i mężczyzn.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tolucombi może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania produktu Tolucombi mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania telmisartanu/hydrochlorotiazyd 80 mg/25 mg była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania telmisartanu/hydrochlorotiazyd 80 mg/12,5 mg. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ( $p \leq 0,05$ ) w przypadku połączenia telmisartanu i hydrochlorotiazyd niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych. Podczas stosowania produktu leczniczego Tolucombi mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania według konwencji dotyczącej częstości:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego układowego<sup>1</sup>

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hipokaliemia

Rzadko: Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Niepokój

Rzadko: Depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zawroty głowy

Niezbyt często: Omdlenia, parestazje

Rzadko: Bezsenność, zaburzenia snu

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Częstoskurcz, arytmie

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Duszność

Rzadko: Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia

Rzadko: Ból brzucha, zaparcia, dyspepsja, wymioty, zapalenie żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby<sup>2</sup>

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni

Rzadko: Ból stawów, kurcze mięśni, ból kończyn

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania



Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej  
Rzadko: Objawy grypopodobne, ból

#### Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi  
Rzadko: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

1: Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu  
2: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie *”Opis wybranych działań niepożądanych”*

#### *Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach*

Działania niepożądane, o których donoszono wcześniej, dotyczące poszczególnych składników, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania produktu leczniczego Tolucombi, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych leku.

#### Telmisartan:

Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo, była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania samego placebo (43,9%). W poniższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo- naczyniowych.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza  
Rzadko: Posocznica, w tym zakończona zgonem<sup>3</sup>

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość  
Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkaliemia  
Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

#### Zaburzenia serca

Niezbyt często: Rzadkoskurcz

#### Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: Senność

#### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Kaszel  
Bardzo rzadko: Śródmiąższowa choroba płuc<sup>3</sup>

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: Dolegliwości żołądkowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Wyprysk, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna

Zaburzenia nerek i układu moczowego

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Osłabienie

Badania diagnostyczne

Rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

3: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie ”*Opis wybranych działań niepożądanych*”.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd może spowodować lub nasilić zmniejszenie objętości krwi krążącej, co może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania związane ze stosowaniem samego hydrochlorotiazyd:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Nieznane: Zapalenie ślinianki

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość nieznaną: Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak koleczystokomórkowy skóry)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: Małopłytkowość (czasami ze skazą krwotoczną)

Nieznane: Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznane: Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznane: Niewłaściwa kontrola cukrzycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Hipomagnezemia

Rzadko: Hiperkalcemia

Bardzo rzadko: Alkalozja hipochloremiczna

Nieznane: Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia

Zaburzenia psychiczne

Nieznane: Niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: Ból głowy

Nieznane: Uczucie pustki w głowie

#### Zaburzenia oka

Nieznane: Widzenie na żółto, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania

#### Zaburzenia naczyń

Nieznane: Martwicze zapalenie naczyń

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności  
Nieznane: Zapalenie trzustki, ból brzucha

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznane: Żółtaczka miąższowa, żółtaczka cholestatyczna

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznane: Zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznane: Osłabienie

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznane: Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek, cukromocz

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznane: Gorączka

#### Badania diagnostyczne

Nieznane: Zwiększenie stężenia triglicerydów

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

##### Posocznica

W badaniu PRoFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz punkt 5.1).

##### Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

##### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Nie ustalono stopnia, w jakim można usunąć hydrochlorotiazyd za pomocą hemodializy.

##### Objawy

Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazyd może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) z przyspieszeniem akcji serca związaną z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych leków przeciwaritmicznych.

##### Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjent powinien być ściśle obserwowany, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i ciężkości objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko podać sole i płyny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07.

Tolucombi jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Tolucombi stosowany raz na dobę wywołuje efektywne i regularne zmniejszenie ciśnienia krwi we wszystkich dawkach terapeutycznych.

##### Mechanizm działania

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT<sub>1</sub>). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznany jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U zdrowych ochotników dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia

tętniczego wywołany angiotensyną II. To hamujące działanie utrzymuje się w ciągu 24 godz. i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnego leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „*through to peak ratio*” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

W podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu klinicznym (n=687 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) u pacjentów nieodpowiadających na dawkę produktu złożonego 80 mg/12,5 mg, wykazano większy o 2,7/1,6 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) efekt obniżający ciśnienie tętnicze krwi dawki 80 mg/25 mg w porównaniu do pacjentów, u których leczenie kontynuowano za pomocą dawki 80 mg/12,5 mg. W badaniu kontrolnym (follow-up) z dawką 80 mg/25 mg, ciśnienie krwi ulegało dalszemu obniżeniu (prowadząc do całkowitego obniżenia o 11,5/9,9 mmHg; odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe).

W łącznej analizie dwóch podobnych 8-tygodniowych podwójnie ślepych badań klinicznych kontrolowanych placebo w porównaniu do produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg/25 mg (n=2121 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) wykazano istotnie większe o 2,2/1,2 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) działanie obniżające ciśnienie krwi na korzyść produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg/25 mg.

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska odbicia (tzw. „rebound hypertension”). W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia hipotensyjnego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

#### Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu klinicznym ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz jednoczesnego podawania telmisartanu i ramiprylu na wyniki leczenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego u 25620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA), chorobę tętnic obwodowych lub cukrzycę typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządowym (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią), co stanowi populację obciążoną ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z trzech następujących grup: grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), grupy otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8576) lub grupy otrzymującej jednocześnie telmisartan w dawce 80 mg i ramipryl w dawce 10 mg (n=8502). Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku.

Wykazano podobne działanie telmisartanu i ramiprylu w zakresie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca). Pierwszorzędowy punkt końcowy występował z podobną częstością w grupach przyjmujących telmisartan (16,7%) i ramipryl (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu wobec ramiprylu wynosił 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10), p (non-inferiority) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Odsetek zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów przyjmujących telmisartan i ramipryl wynosił odpowiednio 11,6% i 11,8%.

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE-I, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania zastosowane także w badaniu ONTARGET, losowo przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawane jako uzupełnienie dla standardowo przyjmowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI; 0,81–1,05; p=0,22)]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [0,87 (95% CI; 0,76-1,00, p=0,048)]. Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI; 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia.

Jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny był większy. Ponadto, w grupie jednocześnie stosującej telmisartan i ramipryl znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenia. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej populacji pacjentów.

W badaniu PRoFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) z udziałem

pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu do placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95 % przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33 %) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16 %) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95 % przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem hydrochlorotiazynu wykazały, że zmniejsza on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

Wpływ połączenia stałych dawek telmisartanu i hydrochlorotiazynu na śmiertelność i zachorowalność osób z chorobą sercowo-naczyniową jest dotychczas niepoznany.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50 000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100 000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Łączne podawanie hydrochlorotiazydu i telmisartanu zdaje się nie wpływać u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę żadnej z substancji.

#### Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie jest osiągnięte po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42 % i 58 %. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6 % po podaniu tabletki 40 mg i o około 19 % po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu ( $C_{max}$  i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd: Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazydu, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60 %.

#### Dystrybucja

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza (>99,5 %), głównie z albuminą i z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 68 %, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,83 - 1,14 l/kg.

#### Biotransformacja

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzężanie do farmakologicznie nieaktywnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego  $^{14}C$  telmisartanu glukuronid stanowił około 11 % mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochrom P450.

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

#### Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem  $^{14}C$  większa część podanej dawki (>97 %) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest większy niż 1500 l/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił >20 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Około 60 % dawki doustnej jest eliminowane w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

#### Liniowość lub nieliniowość

Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu ( $C_{max}$  i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki.

Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i osób poniżej 65 lat.

#### Płeć

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji na lek lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji



dawkowania. Znotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazydu w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

#### Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie nerkowe nie wpływa na klirens telmisartanu. W oparciu o niewielkie doświadczenia z pacjentami z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, średnio około 50 ml/min) nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Telmisartanu nie można usunąć z krwi za pomocą hemodializy. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji hydrochlorotiazydu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirens kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji hydrochlorotiazydu był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania eliminacji wynosi 34 godziny.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie całkowitej biodostępności do prawie 100 %. Okres półtrwania eliminacji pozostał nie zmieniony u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono żadnych dodatkowych badań przedklinicznych dotyczących produktu złożonego o ustalonej dawce wynoszącej 80 mg/25 mg.

W badaniach przedklinicznych dotyczących łącznego podawania telmisartanu i hydrochlorotiazydu u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem, dawki powodujące ekspozycję, porównywalne z klinicznymi dawkami terapeutycznymi, nie powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i poprzez izolowanie zwierząt w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z hydrochlorotiazydem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Jednakże szerokie doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu u ludzi nie wykazały związku pomiędzy jego stosowaniem a zwiększonym występowaniem nowotworów.

W celu uzyskania informacji o fetotoksyczności produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd patrz punkt 4.6.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Mannitol  
Meglumina  
Powidon (K30)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu wodorotlenek (E 524)  
Sodu stearylofumarany  
Sorbitol (E 420)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Blistry (folia OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 3 lata

Blistry (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć//Aluminium): 2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (folia OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tabletki, w pudełku tekturowym.

Blistry (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć//Aluminium): 14 x 1 i 98 x 1 tabletki, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/03/2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:08/01/2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym

czasie.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać zgodnie z planem uzgodnionym z CHMP.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E 420).  
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

##### Tabletka

##### Blister (folia OPA/Aluminium/PVC//Aluminium):

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

##### Blister (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć//Aluminium):

14 x 1 tabletki  
98 x 1 tabletki

#### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Tylko na blistrach zawierających 7 tabletek

PN  
WT  
ŚR  
CZ  
PT  
SO  
ND

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E 420).  
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

##### Tabletka

##### Blister (folia OPA/Aluminium/PVC//Aluminium):

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

##### Blister (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć//Aluminium):

14 x 1 tabletki  
98 x 1 tabletki

#### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Tylko na blistrach zawierających 7 tabletek

PN  
WT  
ŚR  
CZ  
PT  
SO  
ND



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E 420).  
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

##### Tabletka

##### Blister (folia OPA/Aluminium/PVC//Aluminium):

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

##### Blister (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć//Aluminium):

14 x 1 tabletki  
98 x 1 tabletki

#### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletki  
telmisartan/hydrochlorotiazyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Tylko na blistrach zawierających 7 tabletek

PN  
WT  
ŚR  
CZ  
PT  
SO  
ND

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

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

**Tolucombi 80 mg/25 mg tabletki**

telmisartan/hydrochlorotiazyd

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tolucombi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tolucombi
3. Jak przyjmować lek Tolucombi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Tolucombi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Tolucombi i w jakim celu się go stosuje

Tolucombi jest lekiem złożonym, zawierającym dwie substancje czynne, telmisartan i hydrochlorotiazyd w jednej tabletkie. Obie substancje wspomagają kontrolę wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

- Telmisartan należy do grupy leków zwanych antagonistami receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną w organizmie, powodującą zwężenie naczyń krwionośnych, tym samym podwyższającą ciśnienie tętnicze. Telmisartan blokuje działanie angiotensyny II, w związku z czym naczynia krwionośne rozszerzają się, a ciśnienie tętnicze obniża.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi, zwiększa wydalanie moczu, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Nieleczone podwyższone ciśnienie tętnicze może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w narządach, w niektórych przypadkach może być przyczyną powikłań, takich jak zawał serca, niewydolność serca lub nerek, udar mózgu lub utrata wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się występowania żadnych objawów podwyższonego ciśnienia krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzać, czy mieści się ono w prawidłowym zakresie wartości.

**Lek Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) jest stosowany** w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (samoistnego nadciśnienia tętniczego) u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane przez telmisartan lub hydrochlorotiazyd stosowany oddzielnie.

**Lek Tolucombi (80 mg/25 mg) jest stosowany** w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (samoistnego nadciśnienia tętniczego) u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane przez lek Tolucombi 80 mg/12,5 mg lub u pacjentów którzy wcześniej byli ustabilizowani przez telmisartan lub hydrochlorotiazyd stosowany oddzielnie.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tolucombi

### Kiedy nie przyjmować leku Tolucombi

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na hydrochlorotiazyd lub pochodne sulfonamidów;
- po trzecim miesiącu ciąży (również należy unikać stosowania leku Tolucombi we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby, taka jak zastój żółci lub zwężenie dróg żółciowych (zaburzenia odpływu żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek;
- jeśli lekarz stwierdzi występowanie małego stężenia potasu lub dużego stężenia wapnia we krwi, które nie ulegają poprawie na skutek leczenia;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeżeli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza lub farmaceutę, przed zażyciem leku Tolucombi.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tolucombi należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (z nadmierną utratą wody z organizmu) lub ma niedobór soli, z powodu stosowania leków moczopędnych (tabletek odwadniających), diety ubogosolnej, biegunki, wymiotów lub hemodializy;
- choroba nerek lub przeszczep nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych jednej czynnej nerki lub obu nerek);
- choroba wątroby;
- choroba serca;
- cukrzyca;
- dna moczanowa;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie łącznie z zaburzeniem równowagi elektrolitowej);
- toczeń rumieniowaty układowy (zwany również „tocznem” lub „SLE”), choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje własny organizm;
- substancja czynna hydrochlorotiazyd może powodować rzadkie reakcje powodujące ograniczenie widzenia i ból oczu. Mogą to być objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką) lub zwiększonego ciśnienia w gałce ocznej, które mogą się pojawić w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od przyjęcia leku Tolucombi. Nielezione mogą prowadzić do trwałego zaburzenia wzroku;
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazylem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas przyjmowania leku Tolucombi należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazylu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku Tolucombi u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tolucombi należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- digoksyne,
- którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Tolucombi we wczesnym okresie ciąży, a nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Leczenie hydrochlorotiazylem może prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitów w organizmie. Typowe objawy zaburzenia gospodarki płynowej lub elektrolitowej obejmują suchotę błony śluzowej w jamie ustnej, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśniowe, nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie mięśni oraz nieprawidłowo przyspieszone tętno (szybciej niż 100 uderzeń na minutę). W przypadku wystąpienia któregoś z powyższych objawów należy poinformować lekarza.

Należy również poinformować lekarza o wystąpieniu nadwrażliwości skóry na światło słoneczne w postaci oparzeń słonecznych (np. zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, powstawanie pęcherzy) pojawiających się szybciej niż zazwyczaj.

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Tolucombi.

Tolucombi może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu. Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Tolucombi?”.

### **Dzieci i młodzież**

Stosowanie leku Tolucombi u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie jest zalecane.

### **Tolucombi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Tolucombi niżej wymienionych leków:

- preparaty litu, stosowane w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leki związane z występowaniem małego stężenia potasu we krwi (hipokaliemia), tak jak inne leki moczopędne (tabletki odwadniające), leki przeczyszczające (np. olej rycynowy), kortykosteroidy (np. prednizolon), ACTH (hormon adrenokortykotropowy), amfoterycyna (lek przeciwgrzybiczy), karbenoksolon (stosowany w leczeniu owrzodzeń jamy ustnej), sól sodowa penicyliny G (antybiotyk), kwas salicylowy oraz jego pochodne;
- leki mogące podwyższać stężenie potasu we krwi, np. leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, inhibitory ACE, cyklosporyna (lek immunosupresyjny) i inne produkty lecznicze, np. heparyna sodowa (lek przeciwzakrzepowy);
- leki, na które wpływają zmiany stężenia potasu we krwi, takie jak leki nasercowe (np. digoksyna) czy też leki regulujące częstość akcji serca (np. chinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol), leki używane w leczeniu zaburzeń psychicznych (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna) oraz inne leki, takie jak niektóre antybiotyki (np. sparfloksacyna, pentamidyna) lub pewne leki stosowane w terapii odczynów (reakcji) alergicznych (np. terfenadyna);
- leki stosowane w cukrzycy (insulina lub leki doustne takie jak metformina);



- kolestyramina i kolestypol, leki obniżające stężenie tłuszczów we krwi;
- leki podwyższające ciśnienie krwi takie jak noradrenalina;
- leki zwiotczające mięśnie takie jak tubokuraryna;
- suplementy wapnia i (lub) witaminy D;
- leki o działaniu antycholinergicznym (stosowane w leczeniu szeregu zaburzeń, takich jak stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona, oraz wspomagająco przy znieczuleniu), takie jak atropina i biperyden;
- amantadyna (lek stosowany w chorobie Parkinsona, a także w leczeniu lub zapobieganiu pewnych chorób wirusowych);
- pozostałe leki stosowane w leczeniu nadciśnienia, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ), leki stosowane w leczeniu nowotworów, dny moczanowej lub zapalenia stawów;
- przyjmowanie inhibitora ACE lub aliskirenu (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Tolucombi” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- digoksyna.

Tolucombi może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby dawki innego leku przyjmowanego przez pacjenta podczas przyjmowania leku Tolucombi, należy poradzić się lekarza.

Działanie leku Tolucombi może być osłabione w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego lub ibuprofenu).

#### **Stosowanie leku Tolucombi z jedzeniem i alkoholem**

Lek Tolucombi można przyjmować z pożywieniem lub niezależnie od posiłków.

Należy unikać alkoholu do czasu rozmowy z lekarzem. Alkohol może dodatkowo obniżyć ciśnienie krwi i (lub) nasilić ryzyko zawrotów głowy lub omdlenia.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

##### Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Tolucombi przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Tolucombi. Nie zaleca się stosowania leku Tolucombi podczas ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

##### Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Lek Tolucombi nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek Tolucombi mogą odczuwać zawroty głowy lub zmęczenie. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **Tolucombi zawiera laktozę, sorbitol i sól**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Tolucombi 40 mg /12,5 mg zawiera 147,04 mg sorbitolu w każdej tabletkie, co odpowiada 5 mg /kg/dzień, jeśli masa ciała wynosi 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg /12,5 mg i Tolucombi 80 mg / 25 mg zawierają 294,08 mg sorbitolu w każdej

tabletkę, co odpowiada 5 mg / kg / dzień, jeśli masa ciała wynosi 58,8 kg.

Pacjenci o wadze 58,8 kg lub mniejszej powinni wziąć pod uwagę że sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkę, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

### **3. Jak przyjmować lek Tolucombi**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Tolucombi to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia. Tolucombi można przyjmować podczas posiłku lub pomiędzy posiłkami. Tabletkę należy połknąć popijając wodą lub napojem bezalkoholowym. Ważne jest, aby lek Tolucombi przyjmować każdego dnia, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

Jeśli u pacjenta wątroba nie funkcjonuje właściwie, zwykła dawka nie powinna być większa niż 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu na dobę.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tolucombi**

Jeżeli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, mogą pojawić się takie oznaki, jak niskie ciśnienie krwi i przyspieszenie akcji serca. Zgłaszano także przypadki spowolnienia akcji serca, zawrotów głowy, wymiotów, pogorszenia czynności nerek, w tym niewydolności nerek. Z powodu zawartości hydrochlorotiazydu może także wystąpić wyraźnie niskie ciśnienie krwi i niskie stężenia potasu we krwi, co może doprowadzić do nudności, senności i skurczów mięśni i (lub) nieregularne bicie serca związane z jednoczesnym stosowaniem leków, takich jak glikozydy naparstnicy oraz niektórych leków antyarytmicznych. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Tolucombi**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien zażyć go niezwłocznie po przypomnieniu sobie, tego samego dnia. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta jednego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. *Nie należy* stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:**

W przypadku wystąpienia któregoś z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica\* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy); tworzenie się pęcherzy i złuszczenie się zewnętrznej warstwy skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka). Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 1000 pacjentów), albo z nieznaną częstością (w przypadku toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka), ale są

niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem. Zwiększoną częstość występowania posocznicy obserwowano u osób przyjmujących telmisartan w monoterapii, nie można jej jednak wykluczyć w przypadku terapii lekiem Tolucombi.

### **Możliwe działania niepożądane leku Tolucombi:**

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów):  
Zawroty głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów):  
Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, lęk, omdlenia, uczucie mrowienia i drętwienia (parestezje), uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), przyspieszone tętno (częstoskurcz), zaburzenia rytmu serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, skrócenie oddechu (duszność), biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia erekcji (niezdolność do uzyskania lub utrzymania erekcji), ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 1000 pacjentów):  
Zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli), aktywacja lub zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego (choroba, w której organizm jest atakowany przez własny system odpornościowy co powoduje ból stawów, wysypki skórne i gorączkę), ból gardła, zapalenie zatok, uczucie smutku (depresja), trudności w zasypianiu (bezsennność), zaburzenia widzenia, trudności w oddychaniu, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia (niestrawność), nudności (wymioty), zapalenie błony śluzowej żołądka, nieprawidłowa czynność wątroby (występuje częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), zaczerwienienie skóry (rumień), reakcje alergiczne, takie jak świąd lub wysypka, zwiększona potliwość, pokrzywka, ból stawów i ból kończyn, kurcze mięśni, objawy grypopodobne, ból, małe stężenie sodu, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Działania niepożądane zgłaszane dla jednego ze składników mogą wystąpić również podczas terapii lekiem Tolucombi, nawet jeśli nie stwierdzono ich podczas badań klinicznych leku.

### **Telmisartan**

U pacjentów przyjmujących wyłącznie telmisartan, obserwowano dodatkowo następujące działania niepożądane:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów):  
Zakażenie górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zakażenia układu moczowego, za małą liczbą krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu, wolna czynność serca (bradykardia), zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, osłabienie, kaszel.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 1000 pacjentów):  
Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), ciężka reakcja alergiczna (np. nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wysypka polekowa), małe stężenie glukozy we krwi (u pacjentów z cukrzycą), nieżyt żołądka, wyprysk (zaburzenie skóry), zwyrodnienie stawów, zapalenie ścięgien, zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka krwi), senność.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 000 pacjentów):  
Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowa choroba płuc)\*\*

\*Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

\*\*Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

### **Hydrochlorotiazyd**

U pacjentów przyjmujących wyłącznie hydrochlorotiazyd obserwowano dodatkowe następujące działania niepożądane:

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):**

Nudności, małe stężenie magnezu we krwi.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):**

Zmniejszenie liczby płytek krwi, przez co wzrasta ryzyko wystąpienia krwawień lub siniaków (niewielkie, fioletowo-czerwone zmiany na skórze lub w innych tkankach, spowodowane przez krwawienie), duże stężenie wapnia we krwi, ból głowy.

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):**

Wzrost pH (zakłócona równowaga kwasowo-zasadowa) ze względu na małe stężenie chlorków we krwi, ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

#### **Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):**

Zapalenie ślinianek, nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), zmniejszenie liczby (lub nawet brak) krwinek, w tym mała ilość czerwonych i białych krwinek, ciężkie reakcje alergiczne (np. nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne), zmniejszenie lub utrata apetytu, niepokój, uczucie pustki w głowie, niewyraźne widzenie lub widzenie na żółto, ograniczenie widzenia i ból oczu (prawdopodobnie objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko — nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką — lub ostrej krótkowzroczności lub ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania), zapalenie naczyń krwionośnych (martwicze zapalenie naczyń), zapalenie trzustki, nieżyt żołądka, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczką), zespół o typie tocznia (choroba naśladująca toczeń rumieniowaty układowy, w którym organizm jest atakowany przez własny układ odpornościowy), zaburzenia skóry, takie jak zapalenie naczyń krwionośnych w skórze, zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, wysypka, zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach i ustach, łuszczenie się skóry, gorączka (możliwe objawy rumienia wielopostaciowego), osłabienie, zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek, obecność glukozy w moczu (cukromocz), gorączka, zaburzenia równowagi elektrolitowej, duże stężenie cholesterolu we krwi, zmniejszona objętość krwi, wzrost stężenia glukozy we krwi, trudności w kontrolowaniu stężenia glukozy we krwi/moczu u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, lub tłuszczu we krwi.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Tolucombi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Numer serii podany jest na pudełku i blistrze po skrócie Lot.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Tolucombi

- Substancjami czynnymi leku są telmisartan i hydrochlorotiazyd.  
Każda tabletkę zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.  
Każda tabletkę zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.  
Każda tabletkę zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu.
- Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, mannitol, meglumina, powidon (K30), żelaza tlenek czerwony (E 172) - tylko w tabletkach o mocy 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu wodorotlenek (E 524), sodu stearylofumarany, sorbitol (E 420) i żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko w tabletkach o mocy 80 mg/25 mg. Patrz punkt 2 „Tolucombi zawiera laktozę, sorbitol i sól”

### Jak wygląda lek Tolucombi i co zawiera opakowanie

40 mg/12,5 mg: białe do prawie białych lub różowawo białe po jednej stronie i marmurkowo różowe po drugiej stronie, dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletkę o wymiarach 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg: białe do prawie białych lub różowawo białe po jednej stronie i marmurkowo różowe po drugiej stronie, dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletkę o wymiarach 18 mm x 9 mm.

80 mg/25 mg: białe do żółtawo białych po jednej stronie i marmurkowo żółte po drugiej stronie, dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe, owalne tabletkę o wymiarach 18 mm x 9 mm.

Blistry (folia OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tabletkę, w pudełku tekturowym.

Blistry (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć//Aluminium): 14 x 1 i 98 x 1 tabletkę, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### 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

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

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

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.