

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimate

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

### Excipient(t)i cu efect cunoscut:

Fiecare 40 mg/12,5 mg comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 57 mg și sorbitol (E420) 147,04 mg.

Fiecare 80 mg/12,5 mg comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 114 mg și sorbitol (E420) 294,08 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la aproape alb sau alb-roz pe una dintre fețe, și roz marmorat pe cealaltă față, cu dimensiuni de 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la aproape alb sau alb-roz pe una dintre fețe, și roz marmorat pe cealaltă față, cu dimensiuni de 18 mm x 9 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Administrarea asocierii în doză fixă Tolucombi (40 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă și 80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) este indicată la adulți, a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu telmisartan în monoterapie.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Tolucombi trebuie administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare din cele două componente înainte trecerii la utilizarea combinației în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială

- nu este controlată adecvat cu telmisartan 40 mg în monoterapie.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu telmisartan 80 mg în monoterapie.

#### *Insuficiență renală*

Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza zilnică de Tolucombi nu trebuie să depășească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi. Nu este indicată administrarea Tolucombi la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4.).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Tolucombi la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Tolucombi comprimate se administrează oral, o dată pe zi, cu lichid, cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Hipersensibilitate la alți derivați de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un produs medicamentos derivat al sulfonamidei).
- Trimestrele doi și trei ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Colestază și afecțiuni biliare obstructive.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie.

Administrarea Tolucombi concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Insuficiență hepatică

Nu trebuie să se administreze Tolucombi pacienților cu colestază, afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal cu bila. Se

așteaptă ca la acești pacienți clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

În plus, Tolucombi trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție hepatică alterată sau boală hepatică în evoluție, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică referitoare la administrarea Tolucombi la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

#### Insuficiență renală și transplant renal

Nu trebuie utilizat Tolucombi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Tolucombi la pacienții cu transplant renal recent. Experiența referitoare la administrarea Tolucombi este modestă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, de aceea se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, creatininei și ale acidului uric. La pacienții cu insuficiență renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

#### Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu în urma unei terapii diuretice intensive, restricție de sare din dietă, diaree sau vărsături, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea Tolucombi.

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Alte situații asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct.4.8).

#### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive, care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea Tolucombi.

#### Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții suferind de stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranța la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienții cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice și tratați cu telmisartan. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul,

poate fi necesară modificarea dozei de insulină sau a hipoglicemiantelor orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride; însă, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conținută în Tolucombi, s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienți tratați cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

#### Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentrațiilor plasmatice ale electroliților la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienților care urmează tratament diuretic.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semne care avertizează apariția dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolență, neliniște, durere musculară sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale, precum greață sau vărsături (vezi pct. 4.8).

#### - Hipokaliemie

Deși poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții care primesc un aport necorespunzător de electroliți și la pacienții care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau hormon adrenocorticotrop (ACTH) (vezi pct. 4.5).

#### - Hiperkaliemie

Invers, datorită antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT1) și componenta telmisartan a produsului Tolucombi, poate să apară hiperkaliemia. Deși, în cazul utilizării produsului Tolucombi, nu a fost documentată hiperkaliemia semnificativă clinic, factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală și/sau insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie administrați cu precauție împreună cu Tolucombi (vezi pct. 4.5).

#### - Hiponatremie și alcaloză hipocloremică

Nu există dovezi conform cărora Tolucombi ar reduce sau ar preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este în general mic și, de obicei, nu necesită tratament.

#### - Hipercalcemie

Tiazidele pot să determine scăderea secreției urinare a calciului și pot să determine o creștere ușoară și intermitentă a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de efectuarea testelor pentru evaluarea funcției paratiroidiene.

#### - Hipomagneziemie

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

#### Lactoză, sorbitol și sodiu

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg conține sorbitol 147,04 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală/zi, la o greutate corporală de 29,8 kg. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor care conțin sorbitol (sau fructoză) și sunt administrate concomitent, precum și consumul de sorbitol (sau fructoză) din alimentație. Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru uz oral administrate concomitent.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg conține sorbitol 294,08 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală/zi, la o greutate corporală de 58,8 kg. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor care conțin sorbitol (sau fructoză) și sunt administrate concomitent, precum și consumul de sorbitol (sau fructoză) din alimentație. Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru uz oral administrate concomitent. Pacienții cu greutatea corporală de 58,8 kg sau mai puțin, cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI), nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, și practic poate fi considerat "fără sodiu".

#### Diferențe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, telmisartanul este aparent mai puțin eficace ca antihipertensiv la populația de origine africană, decât la cei de alte etnii, posibil datorită prevalenței crescute a valorilor mici ale reninei la acest grup populațional.

#### Altele

Ca în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau ateroscleroză avansată poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

#### Generale

Reacțiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente. În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (a se vedea pct.4.8). În cazul în care apare o reacție de fotosensibilitate în cursul tratamentului se recomandă oprirea acestuia. Dacă este necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

#### Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului medicamentos. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă.

#### Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

### Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras Tolucombi și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. De asemenea, în cazul utilizării antagoniștilor receptorului angiotensinei II (inclusiv de Tolucombi) s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu și Tolucombi nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedește esențială, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic și derivații săi).

Dacă aceste substanțe urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu. Aceste medicamente pot potența efectul hidroclorotiazidei asupra concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot crește valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de ex. inhibitorii ACE, diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum ar fi heparina sodică)

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrației potasiului plasmatic. Pe baza experienței privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care sunt afectate de modificările concentrațiilor plasmatice ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului și ECG în cazul administrării Tolucombi în asociere cu medicamente ale căror acțiuni sunt afectate de modificările concentrației plasmatice a potasiului (de exemplu digitalice, unele antiaritmice) și următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispune la apariția torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de ex. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice clasa III (de ex. amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- unele antipsihotice (de ex. tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- altele (de ex. bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v).

### Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează apariția aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

### Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

### Alte medicamente antihipertensive

Telmisartanul poate potența efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

### Metformină

Metformina trebuie administrată cu precauție: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională datorată hidroclorotiazidei.

### Rășini-colestiramină și colestipol

Absorbția hidroclorotiazidei este scăzută în prezența rășinilor anionice schimbătoare de ioni.

### Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice și a efectelor antihipertensive ale diureticelor tiazidice și a efectelor antihipertensive ale antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza, poate determina o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv un risc de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinația trebuie administrată cu atenție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de 2,5 ori a valorilor  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  ale ramipril și ramiprilat. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

### Amine presoare (de ex. noradrenalină)

Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

### Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

### Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de exemplu probenecid, sulfpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea în asociere cu tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

### Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrației plasmatică a calciului datorită excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu, terapie cu vitamină D), trebuie monitorizată concentrația plasmatică a calciului, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

### Beta-blocante și diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și diazoxidului poate fi crescut de tiazide.



Anticolinergice (de ex. atropină, biperiden) pot determina creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

#### Amantadină

Tiazidele pot determina creșterea riscului reacțiilor adverse la amantadină.

#### Agenti citotoxici (de ex. ciclofosamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreției renale a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea Tolucombi la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și treize sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi desarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții ale căror mame au luat antagoniști ai receptorilor ai angiotensinei II trebuie ținuți sub atentă observație din cauză hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Datele provenite în urma utilizării hidroclorotiazidei la femeile gravide sunt limitate, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placentă.

Datorită mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie fetoplacentară și poate produce efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibru electrolitic și trombocitopenia. Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuzarea placentară, fără un efect benefic asupra evoluției afecțiunii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

#### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Tolucombi în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tolucombi și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantități mici. Administrarea de tiazide în doze mari poate inhiba secreția de lapte prin creșterea diurezei. Tolucombi nu trebuie utilizat în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează Tolucombi în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

#### Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan și hidroclorotiazidei asupra fertilității masculine sau feminine.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Tolucombi poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La administrarea Tolucombi poate apărea ocazional amețeală sau somnolență.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumar al profilului de siguranță

Reacția adversă cea mai frecvent raportată este amețeala. Rar pot să apară angioedeme grave ( $\geq 1/10000$  și până la  $< 1/1000$ ).

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării Tolucombi a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare numai a telmisartanului, în studii randomizate controlate, în care 1471 pacienți randomizați au primit telmisartan plus hidroclorotiazidă (835) sau numai telmisartan (636). Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nici o corelație cu privire la sexul, vârsta sau etnia pacienților.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și care apar mai frecvent ( $p \leq 0,05$ ) în cazul administrării de telmisartan plus hidroclorotiazidă, decât în cazul administrării placebo, sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. În timpul tratamentului cu Tolucombi, pot să apară reacțiile adverse cunoscute în cazul fiecărui component administrat singur, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Rare: Bronșită, faringită, sinuzită

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic<sup>1</sup>

Tulburări metabolice și de nutriție  
Mai puțin frecvente: Hipokaliemie  
Rare: Hiperuricemie, hiponatriemie

Tulburări psihice  
Mai puțin frecvente: Anxietate  
Rare: Depresie

Tulburări ale sistemului nervos  
Frecvente: Amețeli  
Mai puțin frecvente: Sincopă, parestezie  
Rare: Insomnie, tulburări ale somnului

Tulburări oculare  
Rare: Tulburări ale vederii, vedere încețoșată

Tulburări acustice și vestibulare  
Mai puțin frecvente: Vertij

Tulburări cardiace  
Mai puțin frecvente: Tahicardie, aritmie

Tulburări vasculare  
Mai puțin frecvente: Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale  
Mai puțin frecvente: Dispnee  
Rare: Afecțiuni respiratorii (inclusiv pneumonie și edem pulmonar)

Tulburări gastro-intestinale  
Mai puțin frecvente: Diaree, uscăciune a gurii, flatulență  
Rare: Durere abdominală, constipație, dispepsie, vărsături, gastrită

Tulburări hepatobiliare  
Rare: Funcție hepatică anormală / tulburări hepatice<sup>2</sup>

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat  
Rare: Angioedem (de asemenea cu evoluție letală), eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv  
Mai puțin frecvente: Durere de spate, spasme musculare, mialgie  
Rare: Artralgie, crampe musculare, durere la nivelul extremităților

Tulburări ale aparatului genital și sânului  
Mai puțin frecvente: Disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare  
Mai puțin frecvente: Durere în piept  
Rare: Afecțiuni asemănătoare gripei, durere

Investigații diagnostice  
Mai puțin frecvente: Creștere a concentrației sanguine de acid uric  
Rare: Creștere a concentrației sanguine de creatinină și creatinfosfokinază și creștere a concentrației sanguine a enzimelor hepatice

1: Pe baza experienței de după punerea pe piață

2: Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul „*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”

#### *Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale*

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale sunt reacții adverse potențiale și în cazul Tolucombi, chiar dacă nu au fost observat în studiile clinice cu acest medicament.

#### Telmisartan:

Reacțiile adverse au apărut cu aceeași frecvență atât la pacienții tratați cu telmisartan cât și la cei tratați cu placebo.

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartanului (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai jos a reacțiilor adverse de mai jos a fost întocmită pe baza studiilor clinice la pacienți tratați pentru hipertensiune cu telmisartan sau la pacienți cu vârsta de 50 de ani peste care prezentau risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

#### Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: Infecție de căi respiratorii superioare, infecție de tract urinar, inclusiv cistită

Rare: Sepsis, inclusiv cu final letal<sup>3</sup>

#### Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Anemie

Rare: Eozinofilie, trombocitopenie

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Hipersensibilitate, reacții anafilactice

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Hiperkaliemie

Rare: Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Bradicardie

#### Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Somnolență

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Tuse

Foarte rare: Boală pulmonară interstițială<sup>3</sup>

#### Tulburări gastro-intestinale

Rare: Tulburări gastrice

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: Eczemă, erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Artroză, dureri la nivelul tendoanelor

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută)

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Astenie

Investigații diagnostice

Rare: Scăderea concentrației de hemoglobină

3: Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul “*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”

Hidroclorotiazidă:

Hidroclorotiazida poate determina sau exacerba hipovolemia, care poate duce la dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută raportate în cazul utilizării numai de hidroclorotiazidă includ:

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Cu frecvență necunoscută: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

Infecții și infestări

Cu frecvență necunoscută: Sialoadenită

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: Trombocitopenie (uneori asociată cu purpură)

Cu frecvență necunoscută: Anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei osoase, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: Reacții anafilactice, hipersensibilitate

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: Controlul neadecvat al diabetului zaharat

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Hipomagnezemie

Rare: Hipercalcemie

Foarte rare: Alcaloză hipocloremică

Cu frecvență necunoscută: Anorexie, pierderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolitic, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hipovolemie

Tulburări psihice

Cu frecvență necunoscută: Agitație

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Cefalee

Cu frecvență necunoscută: Stare de confuzie

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: Xantopsie, efuziune coroidiană, miopatie acută, glaucom acut cu unghi închis

Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută: Vasculită necrozantă

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață  
Cu frecvență necunoscută: Pancreatită, tulburări gastrice

Tulburări hepatobiliare  
Cu frecvență necunoscută: Icter hepatocelular, icter colestatic

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat  
Cu frecvență necunoscută: Sindrom asemănător lupusului, reacții de fotosensibilitate, vasculită cutanată, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv  
Cu frecvență necunoscută: Stare de slăbiciune

Tulburări renale și ale căilor urinare  
Cu frecvență necunoscută: Nefrită interstițială, insuficiență renală, glicozurie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare  
Cu frecvență necunoscută: Pirexie

Investigații diagnostice  
Cu frecvență necunoscută: Creșteri ale concentrației plasmatice ale trigliceridelor.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală /tulburări hepatice în studiile post-autorizare cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

##### Sepsis

În cadrul studiului PROfESS a fost observată o incidență sporită a apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

##### Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boli pulmonare interstițiale din experiența de după punerea pe piață, în asociere temporală cu administrare de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

##### Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată hidroclorotiazida prin hemodializă.

##### Simptome

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiune arterială și tahicardie; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, vărsături, creșteri ale concentrației

creatininei serice și insuficiență renală acută. Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleția electroliților (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glicozide digitale sau unele medicamente antiaritmice.

#### Tratament

Telmisartanul nu este îndepărtat prin hemodializă. Pacienții trebuie să fie monitorizați atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Tratamentul depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. În tratamentul supradozajului poate fi utilă administrarea cărbunelui activat. Concentrațiile plasmatică ale electroliților și creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și i se vor administra rapid soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: medicamente care acționează pe sistemul renină-angiotensină, antagoniști ai angiotensinei II și diuretice, cod ATC: C09DA07.

Tolucombi este o asociere dintre un antagonist al receptorilor angiotensinei II, telmisartan și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component în parte. Tolucombi administrat o dată pe zi determină scăderi eficiente și regulate ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

#### Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor la nivelul subtipului AT<sub>1</sub>, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT<sub>1</sub>.

Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT<sub>2</sub> și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoși, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatică, crește secreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și reducând concentrația serică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartan tinde să inverseze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6-12 ore.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentrația plasmatică înainte administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a afecta frecvența pulsului. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

La întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound.

Frecvența tusei chintoase a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

#### Prevenția cardiovasculară

Studiul **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale asocierii dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienți, cu vârsta de 55 ani sau peste, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II cu afectare diagnosticată a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg și ramipril 10 mg (n = 8502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea criteriului de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan comparativ cu ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienți tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriile de evaluare secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % ÎI 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul de evaluare primar în studiul de referință HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul **TRANSCEND** a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul **ONTARGET**, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativ statistic privind incidența criteriului de



evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05,  $p = 0,22$ ). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare compuse prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 – 1,00,  $p = 0,048$ )]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de de hazard 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și angioedemul au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril.

Combinăția dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația. Prin urmare, nu este recomandată administrarea asocierii dintre telmisartan și ramipril la acest grup de populație.

În studiul clinic “Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral” (PROFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai vârstnici care au suferit recent un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70 % comparativ cu placebo (0,49 %) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 - 3,76)]. Această creștere a incidenței apariției sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/*Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril*) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/*Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani*)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/*Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală*) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul cu hidroclorotiazidă pe termen lung reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele asocierii în doză fixă de telmisartan/hidroclorotiazidă (HCTZ) asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

#### Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (Î 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (Î 95 %: 3,68- 4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă- răspuns, cu un RR de 2,1 (Î 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă și telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanțe.

#### Absorbție

Telmisartan: După administrare orală concentrațiile maxime de telmisartan se ating în 0,5-1,5 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg și 160 mg a fost de 42 %, respectiv 58 %. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu aproximativ 6 %, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19 %, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacității terapeutice. După administrări repetate, telmisartanul nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazidă: După administrarea orală de Tolucombi, concentrațiile maxime de hidroclorotiazidă se ating în aproximativ 1 - 3 ore de la administrare. Pe baza excreției renale cumulative a hidroclorotiazidei, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60 %.

#### Distribuție

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție pentru telmisartan este de aproximativ 500 l, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68 % de proteinele plasmatice și volumul său aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

#### Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin glucuronoconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronidul produsului inițial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat  $^{14}\text{C}$ , glucuronidul reprezintă 11 % din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartanului.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

#### Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartanului marcat  $^{14}\text{C}$ , cea mai mare parte din doza administrată (>97 %) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul

excreției biliare. În urină au fost decelate doar cantități mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartanului după administrare orală este >1.500 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost >20 ore.

Hidroclorotiazida este eliminată aproape în totalitate ca substanță nemodificată prin urină. Aproximativ 60 % din doza orală se elimină în 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei este de 10 - 15 ore.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Telmisartan: farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este liniară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 și 160 mg, cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrației plasmatice ( $C_{max}$  și ASC), în cazul creșterii progresive a dozelor.

Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică liniară.

#### Vârșnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de cei cu vârste sub 65 ani.

#### Sex

Concentrațiile plasmatice de telmisartan sunt în general de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbați. Însă, în studiile clinice, nu s-au constatat creșteri semnificative ale răspunsului tensiunii arteriale sau a frecvenței hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendință către concentrații plasmatice mai mari ale hidroclorotiazidei la femei decât la bărbați. Acest fapt nu este considerat ca având relevanță clinică.

#### Insuficiență renală

Excreția renală nu contribuie la clearance-ul telmisartanului. Pe baza experienței modeste dobândite la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/min, media de aproximativ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Telmisartan nu este eliminat din sânge prin hemodializă. La pacienți cu afectare renală, rata eliminării hidroclorotiazidei este redusă. Într-un studiu tipic la pacienți cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei a fost mărit. La pacienți anurici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

#### Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute de până la aproape 100 %. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afectare hepatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile preclinice de siguranță, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan și hidroclorotiazidă, la șobolani și câini normotensivi, doze care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanțe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nici o relevanță pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice, atât pentru inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât și pentru antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II, au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale ureei și creatininei în sânge), creșterea activității reninei plasmatice, hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare și leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice pot fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de soluție de clorură de sodiu pe cale orală și adăpostirea grupată a animalelor. La câine, s-au observat dilatare și atrofi tubulară renală. Se consideră că aceste modificări se datorează activității farmacologice a telmisartanului.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală

mai scăzută, și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat pentru telmisartan efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene. Studiile cu hidroclorotiazidă au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Totuși, experiența vastă pentru administrarea de hidroclorotiazidă la om nu a dovedit o asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

Pentru potențialul toxic fetal al combinației telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct.4.6.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxiopropilceluloză  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Manitol  
Meglumină  
Povidonă (K30)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Hidroxid de sodiu (E524)  
Stearil fumarat de sodiu  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: 3 ani  
Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: 2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 și 100 x 1 comprimat.  
Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: cutie cu 14 x 1 și 98 x 1 comprimat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Tolucombi 40 mg comprimate

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 comprimate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 13 martie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 ianuarie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

### Excipient(t)i cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză (ca monohidrat) 114 mg și sorbitol (E420) 294,08 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la alb gălbui pe una dintre fețe și galben marmorat pe cealaltă față, cu dimensiuni de 18 mm x 9 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Administrarea asocierii în doză fixă Tolucombi (80 mg telmisartan/25 mg hidroclorotiazidă) este indicată la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) sau la adulți care au fost stabiliizați anterior cu telmisartan și hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Tolucombi trebuie administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare din cele două componente înainte trecerii la utilizarea combinației în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

- Tolucombi 80 mg/25 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) sau la adulți care au fost stabiliizați anterior cu telmisartan și hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie.

Tolucombi este disponibil deasemenea în dozele 40 mg/12,5 mg și 80 mg/12,5 mg.

#### *Insuficiență renală*

Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza zilnică de Tolucombi nu trebuie să

depășească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi. Nu este indicată administrarea Tolucombi la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4.).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Tolucombi la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Tolucombi comprimate se administrează oral, o dată pe zi, cu lichid, cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Hipersensibilitate la alți derivați de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un produs medicamentos derivat al sulfonamidei).
- Trimestrele doi și trei ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Colestază și afecțiuni biliare obstructive.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie.

Administrarea Tolucombi concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Insuficiență hepatică

Nu trebuie să se administreze Tolucombi pacienților cu colestază, afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal cu bila. Se așteaptă ca la acești pacienți clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

În plus, Tolucombi trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție hepatică alterată sau boală hepatică în evoluție, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică referitoare la administrarea Tolucombi la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

### Insuficiență renală și transplant renal

Nu trebuie utilizat Tolucombi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Tolucombi la pacienții cu transplant renal recent. Experiența referitoare la administrarea Tolucombi s este modestă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, de aceea se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, creatininei și ale acidului uric. La pacienții cu insuficiență renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

### Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu în urma unei terapii diuretice intensive, restricție de sare din dietă, diaree sau vărsături, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea Tolucombi.

### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

### Alte situații asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct.4.8).

### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive, care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea Tolucombi.

### Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții suferind de stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

### Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranța la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienții cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice și tratați cu telmisartan. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul, poate fi necesară modificarea dozei de insulină sau a hipoglicemiantelor orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatiche de colesterol și trigliceride; însă, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conținută în Tolucombi, s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienți tratați cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

### Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentrațiilor plasmatiche ale electroliților la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienților care urmează tratament diuretic.



Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semne care avertizează apariția dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolență, neliniște, durere musculară sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale, precum greață sau vărsături (vezi pct. 4.8).

- Hipokaliemie

Deși poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții care primesc un aport necorespunzător de electroliți și la pacienții care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau hormon adrenocorticotrop (ACTH) (vezi pct. 4.5).

- Hiperkaliemie

Invers, datorită antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT1) și componenta telmisartan a produsului Tolucombi, poate să apară hiperkaliemia. Deși, în cazul utilizării produsului Tolucombi, nu a fost documentată hiperkaliemia semnificativă clinic, factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală și/sau insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie administrați cu precauție împreună cu Tolucombi (vezi pct. 4.5).

- Hiponatremie și alcaloză hipocloremică

Nu există dovezi conform cărora Tolucombi ar reduce sau ar preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este în general mic și, de obicei, nu necesită tratament.

- Hipercalcemie

Tiazidele pot să determine scăderea secreției urinare a calciului și pot să determine o creștere ușoară și intermitentă a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de efectuarea testelor pentru evaluarea funcției paratiroidiene.

- Hipomagneziemie

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Lactoză, sorbitol și sodiu

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sorbitol 294,08 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală și zi, la o greutate corporală de 58,8 kg. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor care conțin sorbitol (sau fructoză) și sunt administrate concomitent, precum și consumul de sorbitol (sau fructoză) din alimentație. Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru uz oral administrate concomitent. Pacienții cu greutatea corporală de 58,8 kg sau mai puțin cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, și practic poate fi considerat "fără sodiu".

Diferențe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, telmisartanul este aparent mai puțin eficace ca antihipertensiv la populația de origine africană, decât la cei de alte etnii, posibil datorită prevalenței crescute a valorilor mici ale reninei la acest grup populațional.

### Altele

Ca în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau ateroscleroză avansată poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

### Generale

Reacțiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente. În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (a se vedea pct.4.8). În cazul în care apare o reacție de fotosensibilitate în cursul tratamentului se recomandă oprirea acestuia. Dacă este necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

### Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului medicamentos. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă.

### Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

### Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras Tolucombi și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche de litiu și ale toxicității acestuia. De asemenea, în cazul utilizării antagoniștilor receptorului angiotensinei II (inclusiv de Tolucombi) s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu și Tolucombi nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedește esențială, se recomandă monitorizarea cu atenție a

concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic și derivații săi)

Dacă aceste substanțe urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu. Aceste medicamente pot potența efectul hidroclorotiazidei asupra concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot crește valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de ex. inhibitorii ACE, diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum ar fi heparina sodică)

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentrației potasiului plasmatic. Pe baza experienței privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care sunt afectate de modificările concentrațiilor plasmatice ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului și ECG în cazul administrării Tolucombi în asociere cu aceste medicamente ale căror acțiuni sunt afectate de modificările concentrației plasmatice a potasiului (de exemplu digitalice, unele antiaritmice) și următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispune la apariția torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de ex. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice clasa III (de ex. amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- unele antipsihotice (de ex. tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- altele (de ex. bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloracină, terfenadină, vincamină i.v).

Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează apariția aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Alte medicamente antihipertensive

Telmisartanul poate potența efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

Metformină

Metformina trebuie administrată cu precauție: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională datorată hidroclorotiazidei.

### Rășini- colestiramină și colestipol

Absorbția hidroclorotiazidei este scăzută în prezența rășinilor anionice schimbătoare de ioni.

### Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice și a efectelor antihipertensive ale diureticelor tiazidice și a efectelor antihipertensive ale antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza, poate determina o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv un risc de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinația trebuie administrată cu atenție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de 2,5 ori a valorilor  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  ale ramipril și ramiprilat. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

### Amine presoare (de ex. noradrenalină)

Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

### Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

### Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de exemplu probenecid, sulfpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă.

Administrarea în asocieri cu tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

### Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrației plasmatice a calciului datorită excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu, terapie cu vitamină D), trebuie monitorizată concentrația plasmatică a calciului, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

### Beta-blocante și diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și diazoxidului poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergice (de ex. atropină, biperiden) pot determina creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

### Amantadină

Tiazidele pot determina creșterea riscului reacțiilor adverse la amantadină.

### Agenti citotoxici (de ex. ciclofosamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreției renale a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

## Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea Tolucombi la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții ale căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Datele provenite în urma utilizării hidroclorotiazidei la femeile gravide sunt limitate, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placentă.

Datorită mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie fetoplacentară și poate produce efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibru electrolitic și trombocitopenia. Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuzarea placentară, fără un efect benefic asupra evoluției afecțiunii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

## Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Tolucombi în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tolucombi și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantități mici. Administrarea de tiazide în doze mari poate inhiba secreția de lapte prin creșterea diurezei. Tolucombi nu trebuie utilizat în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează Tolucombi în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

## Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan și hidroclorotiazidei asupra fertilității masculine sau feminine.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tolucombi poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La administrarea Tolucombi poate apărea ocazional amețeală sau somnolență.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Sumar al profilului de siguranță

Reacția adversă cea mai frecvent raportată este amețeala. Rar pot să apară angioedeme grave ( $\geq 1/10000$  și până la  $< 1/1000$ ).

Incidența generală și tiparul reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/25 mg au fost comparabile cu cele raportate în caz de administrare de telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/12,5 mg. Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nici o corelație cu privire la sexul, vârsta sau etnia pacienților.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și care apar mai frecvent ( $p \leq 0,05$ ) în cazul administrării de telmisartan plus hidroclorotiazidă, decât în cazul administrării placebo, sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. În timpul tratamentului cu Tolucombi, pot să apară reacțiile adverse cunoscute în cazul fiecărui component administrat singur, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

##### Infecții și infestări

Rare: Bronșită, faringită, sinuzită

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic<sup>1</sup>

##### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Hipokaliemie

Rare: Hiperuricemie, hiponatriemie

##### Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Anxietate

Rare: Depresie

##### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Amețeli

Mai puțin frecvente: Sincopă, parestezie

Rare: Insomnie, tulburări ale somnului

##### Tulburări oculare

Rare: Tulburări ale vederii, vedere încețoșată

##### Tulburări acustice și vestibulare

- Mai puțin frecvente: Vertij
- Tulburări cardiace  
 Mai puțin frecvente: Tahicardie, aritmie
- Tulburări vasculare  
 Mai puțin frecvente: Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale  
 Mai puțin frecvente: Dispnee  
 Rare: Afecțiuni respiratorii (inclusiv pneumonie și edem pulmonar)
- Tulburări gastro-intestinale  
 Mai puțin frecvente: Diaree, uscăciune a gurii, flatulență  
 Rare: Durere abdominală, constipație, dispepsie, vărsături, gastrită
- Tulburări hepatobiliare  
 Rare: Funcție hepatică anormală / tulburări hepatice<sup>2</sup>
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat  
 Rare: Angioedem (de asemenea cu evoluție letală), eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză, urticarie
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv  
 Mai puțin frecvente: Durere de spate, spasme musculare, mialgie  
 Rare: Artralgie, crampe musculare, durere la nivelul extremităților
- Tulburări ale aparatului genital și sânului  
 Mai puțin frecvente: Disfuncție erectilă
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare  
 Mai puțin frecvente: Durere în piept  
 Rare: Afecțiuni asemănătoare gripei, durere
- Investigații diagnostice  
 Mai puțin frecvente: Creștere a concentrației sanguine de acid uric  
 Rare: Creștere a concentrației sanguine de creatinină și creatinfosfokinază și creștere a concentrației sanguine a enzimelor hepatice

1: Pe baza experienței de după punerea pe piață

2: Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

#### *Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale*

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale sunt reacții adverse potențiale și în cazul Tolucombi, chiar dacă nu au fost observat în studiile clinice cu acest medicament.

#### Telmisartan

Reacțiile adverse au apărut cu aceeași frecvență atât la pacienții tratați cu telmisartan cât și la cei tratați cu placebo.

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartanului (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai jos a reacțiilor adverse de mai jos a fost întocmită pe baza studiilor clinice la pacienți tratați pentru hipertensiune cu telmisartan sau la pacienți cu vârsta de 50 de ani peste care prezentau risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

#### Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: Infecție de căi respiratorii superioare, infecție de tract urinar, inclusiv cistită  
Rare: Sepsis, inclusiv cu final letal<sup>3</sup>

#### Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Anemie  
Rare: Eozinofilie, trombocitopenie

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Hipersensibilitate, reacții anafilactice

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Hiperkaliemie  
Rare: Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Bradicardie

#### Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Somnolență

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Tuse  
Foarte rare: Boală pulmonară interstițială<sup>3</sup>

#### Tulburări gastro-intestinale

Rare: Tulburări gastrice

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: Eczemă, erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Artroză, dureri la nivelul tendoanelor

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută)

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Astenie

#### Investigații diagnostice

Rare: Scăderea concentrației de hemoglobină

3: Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul “*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”

#### Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida poate determina sau exacerba hipovolemia, care poate duce la dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută raportate în cazul utilizării numai de hidroclorotiazidă includ:

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Cu frecvență necunoscută: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

#### Infecții și infestări



Cu frecvență necunoscută: Sialoadenită

Tulburări hematologice și limfatice  
Rare: Trombocitopenie (uneori asociată cu purpură)  
Cu frecvență necunoscută: Anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei osoase, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză

Tulburări ale sistemului imunitar  
Cu frecvență necunoscută: Reacții anafilactice, hipersensibilitate

Tulburări endocrine  
Cu frecvență necunoscută: Controlul neadecvat al diabetului zaharat

Tulburări metabolice și de nutriție  
Frecvente: Hipomagnezemie  
Rare: Hipercalcemie  
Foarte rare: Alcaloză hipocloremică  
Cu frecvență necunoscută: Anorexie, pierderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolitic, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hipovolemie

Tulburări psihice  
Cu frecvență necunoscută: Agitație

Tulburări ale sistemului nervos  
Rare: Cefalee  
Cu frecvență necunoscută: Stare de confuzie

Tulburări oculare  
Cu frecvență necunoscută: Xantopsie, efuziune coroidiană, miopatie acută, glaucom acut cu unghi închis

Tulburări vasculare  
Cu frecvență necunoscută: Vasculită necrozantă

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale  
Foarte rare: Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)

Tulburări gastro-intestinale  
Frecvente: Greață  
Cu frecvență necunoscută: Pancreatită, tulburări gastrice

Tulburări hepatobiliare  
Cu frecvență necunoscută: Icter hepatocelular, icter colestatic

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat  
Cu frecvență necunoscută: Sindrom asemănător bolii lupice, reacții de fotosensibilitate, vasculită cutanată, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv  
Cu frecvență necunoscută: Stare de slăbiciune

Tulburări renale și ale căilor urinare  
Cu frecvență necunoscută: Nefrită interstițială, insuficiență renală, glicozurie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare  
Cu frecvență necunoscută: Pirexie

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută: Creșteri ale concentrației plasmatice ale trigliceridelor.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală /tulburări hepatice în studiile post-autorizare cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

##### Sepsis

În cadrul studiului PRoFESS a fost observată o incidență sporită a apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

##### Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boli pulmonare interstițiale din experiența de după punerea pe piață, în asociere temporală cu administrare de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

##### Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată hidroclorotiazida prin hemodializă.

##### Simptome

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiune arterială și tahicardie; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, vărsături, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută. Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleția electroliților (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glicozide digitale sau unele medicamente antiaritmice.

##### Tratament

Telmisartanul nu este îndepărtat prin hemodializă. Pacienții trebuie să fie monitorizați atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Tratamentul depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. În tratamentul supradozajului poate fi utilă administrarea cărbunelui activat. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și i se vor administra rapid soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: medicamente care acționează pe sistemul renină-angiotensină, antagoniști ai angiotensinei II și diuretice, cod ATC: C09DA07

Tolucombi este o asociere dintre un antagonist al receptorilor angiotensinei II, telmisartan și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component în parte. Tolucombi administrat o dată pe zi determină scăderi eficiente și regulate ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

#### Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT<sub>1</sub>), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor la nivelul subtipului AT<sub>1</sub>, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartan nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT<sub>1</sub>.

Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartan nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT<sub>2</sub> și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoși, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatică, crește secreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și reducând concentrația serică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartan tinde să inverseze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6-12 ore.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentrația plasmatică înainte administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a afecta frecvența pulsului. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

Într-un studiu clinic, dublu orb controlat, (n= 687 pacienți evaluați pentru eficacitate) în grupul care nu răspunde la combinația 80 mg/12,5 mg, s-a demonstrat un efect crescut de scădere a tensiunii arteriale,

produs de combinația 80 mg/25 mg prin comparație cu grupul care a continuat tratamentul cu combinația 80 mg/12,5 mg, și anume de 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP) (diferența de ajustare reprezintă modificări ale valorilor inițiale). Într-un studiu clinic de urmărire în care s-a utilizat combinația 80 mg/25 mg, tensiunea arterială a fost mult mai scăzută (rezultând o scădere totală de 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP)).

Într-o analiză de date din două studii clinice similare, dublu orb, placebo controlate, cu durata de 8 săptămâni comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă 160 mg/25 mg (n=2121 pacienți evaluați pentru eficacitate) a fost demonstrat un efect semnificativ mai mare de scădere a tensiunii arteriale de 2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP) (diferența de ajustare reprezintă modificări ale valorilor inițiale) în favoarea combinației telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/25 mg.

La întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound. Frecvența tusei chintoase a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

#### Prevenția cardiovasculară

Studiul **ONTARGET** (**ON**going Telmisartan Alone and in Combination with **Ramipril Global Endpoint Trial**) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale asocierii dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienți, cu vârsta de 55 ani sau peste, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II cu afectare diagnosticată a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg și ramipril 10 mg (n = 8502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea criteriului de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan comparativ cu ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienții tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriile de evaluare secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % ÎI 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul de evaluare primar în studiul de referință HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul **TRANSCEND** a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul **ONTARGET**, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativ statistic privind incidența criteriului de evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare compuse prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 –

1,00,  $p = 0,048$ ]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de hazard 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și angioedemul au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril.

Combinăția dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația. Prin urmare, nu este recomandată administrarea asocierii dintre telmisartan și ramipril la acest grup de populație.

În studiul clinic “Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral” (PROFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai vârstnici care au suferit recent un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70 % comparativ cu placebo (0,49 %) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 - 3,76)]. Această creștere a incidenței apariției sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/*Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril*) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/*Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani*)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/*Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală*) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul cu hidroclorotiazidă pe termen lung reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele asocierii în doză fixă de telmisartan/hidroclorotiazidă (HCTZ) asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

### Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68- 4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asocieră între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă- răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă și telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanțe.

### Absorbție

Telmisartan: După administrare orală concentrațiile maxime de telmisartan se ating în 0,5-1,5 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg și 160 mg a fost de 42 %, respectiv 58 %. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu aproximativ 6 %, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19 %, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacității terapeutice. După administrări repetate, telmisartanul nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazidă: După administrarea orală de Tolucombi, concentrațiile maxime de hidroclorotiazidă se ating în aproximativ 1 - 3 ore de la administrare. Pe baza excreției renale cumulative a hidroclorotiazidei, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60 %.

### Distribuire

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție pentru telmisartan este de aproximativ 500 l, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68 % de proteinele plasmatice și volumul său aparent de distribuție este de 0,83-1,14 l/kg.

### Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin glucuronoconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronidul produsului inițial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat  $^{14}\text{C}$ , glucuronidul reprezintă 11 % din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartanului.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

### Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartanului marcat  $^{14}\text{C}$ , cea mai mare parte din doza administrată (>97 %) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul excreției biliare. În urină au fost decelate doar cantități mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartanului după administrare orală este >1.500 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost >20 ore.

Hidroclorotiazidă este eliminată aproape în totalitate ca substanță nemodificată prin urină.

Aproximativ 60 % din doza orală se elimină în 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei este de 10 - 15 ore.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Telmisartan: farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este liniară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 și 160 mg, cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrației plasmatice ( $C_{max}$  și ASC), în cazul creșterii progresive a dozelor.

Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică liniară.

#### Vârștnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de cei cu vârste sub 65 ani.

#### Sex

Concentrațiile plasmatice de telmisartan sunt în general de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbați. Însă, în studiile clinice, nu s-au constatat creșteri semnificative ale răspunsului tensiunii arteriale sau a frecvenței hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendință către concentrații plasmatice mai mari ale hidroclorotiazidei la femei decât la bărbați. Acest fapt nu este considerat ca având relevanță clinică.

#### Insuficiență renală

Excreția renală nu contribuie la clearance-ul telmisartanului. Pe baza experienței modeste dobândite la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/min, media de aproximativ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Telmisartan nu este eliminat din sânge prin hemodializă. La pacienți cu afectare renală, rata eliminării hidroclorotiazidei este redusă. Într-un studiu tipic la pacienți cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei a fost mărit. La pacienți anurici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

#### Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute de până la aproape 100 %. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afectare hepatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost realizate studii preclinice utilizând o combinație în doză fixă de concentrație 80mg/25mg.

În studiile preclinice de siguranță, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan și hidroclorotiazidă, la șobolani și câini normotensivi, doze care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanțe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nici o relevanță pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice, atât pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât și pentru antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale ureei și creatininei în sânge), creșterea activității reninei plasmatice, hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare și leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice pot fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de soluție de clorură de sodiu pe cale orală și adăpostirea grupată a animalelor. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. Se consideră că aceste modificări se datorează activității farmacologice a telmisartanului.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai scăzută, și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat pentru telmisartan efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene. Studiile cu hidroclorotiazidă

au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Totuși, experiența vastă pentru administrarea de hidroclorotiazidă la om nu a dovedit o asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

Pentru potențialul toxic fetal al combinației telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct.4.6.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxiopropilceluloză  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Manitol  
Meglumină  
Povidonă (K30)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Hidroxid de sodiu (E524)  
Stearil fumarat de sodiu  
Sorbitol (E420)  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: 3 ani  
Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: 2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 și 100 x 1 comprimat.  
Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: cutie cu 14 x 1 și 98 x 1 comprimat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 13 martie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 ianuarie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Strasse 5  
27472 Cuxhaven  
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE, și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

O versiune actualizată a PMR se va depune la termenul stabilit de CHMP.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat.

*Blister din OPA-Al-PVC/Al*

14 x 1 comprimate

28 x 1 comprimat

30 x 1 comprimat

56 x 1 comprimat

60 x 1 comprimat

84 x 1 comprimat

90 x 1 comprimat

98 x 1 comprimat

100 x 1 comprimat

*Blister cu desicant din OPA-Al-PE/Al*

14 x 1 comprimat

98 x 1 comprimat

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Doar pe blistere cu 7 comprimate

LUN  
MAR  
MIE  
JOI  
VIN  
SAM  
DUM

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat.

*Blister din OPA-Al-PVC/Al*

14 x 1 comprimate  
28 x 1 comprimat  
30 x 1 comprimat  
56 x 1 comprimat  
60 x 1 comprimat  
84 x 1 comprimat  
90 x 1 comprimat  
98 x 1 comprimat  
100 x 1 comprimat

*Blister cu desicant din OPA-Al-PE/Al*

14 x 1 comprimat  
98 x 1 comprimat

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Doar pe blistere cu 7 comprimate

LUN  
MAR  
MIE  
JOI  
VIN  
SAM  
DUM

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).  
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat.

*Blister din OPA-Al-PVC/Al*

14 x 1 comprimate  
28 x 1 comprimat  
30 x 1 comprimat  
56 x 1 comprimat  
60 x 1 comprimat  
84 x 1 comprimat  
90 x 1 comprimat  
98 x 1 comprimat  
100 x 1 comprimat

*Blister cu desicant din OPA-Al-PE/Al*

14 x 1 comprimat  
98 x 1 comprimat

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate  
telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Doar pe blistere cu 7 comprimate

LUN  
MAR  
MIE  
JOI  
VIN  
SAM  
DUM

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

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

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

**Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate**

telmisartan/hidroclorotiazidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Tolucombi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tolucombi
3. Cum să luați Tolucombi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tolucombi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Tolucombi și pentru ce se utilizează**

Tolucombi este o asociere a două substanțe active, telmisartan și hidroclorotiazidă într-un singur comprimat. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor de sânge, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II, realizând relaxarea vaselor de sânge și micșorând astfel tensiunea arterială.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice tiazidice, care vă determină creșterea cantității de urină, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale.

Dacă nu este tratată, hipertensiunea arterială poate afecta vasele de sânge de la nivelul organelor, ceea ce poate determina uneori infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, nu apar simptome ale tensiunii arteriale crescute înainte de apariția afecțiunilor organelor. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale, pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) este utilizat** pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată dacă telmisartanul este administrat singur.

**Tolucombi (80 mg/25 mg) este utilizat** pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esențială) la adulții a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu Tolucombi 80 mg/12,5 mg sau la adulți care au fost stabiliți anterior cu telmisartan și hidroclorotiazidă, administrate separat.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tolucombi**

#### **Nu luați Tolucombi**

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă sunteți alergic la hidroclorotiazidă sau la orice alte medicamente derivate de sulfonamidă.
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Tolucombi la începutul sarcinii – vezi pct. *Sarcina și alăptarea*).
- dacă suferiți de o boală gravă a ficatului, cum ar fi coleastă sau obstrucție biliară (dificultate a eliminării bilei din ficat și vezica biliară) sau altele.
- dacă aveți o boală renală severă.
- dacă medicul dumneavoastră descoperă că aveți o concentrație scăzută de potasiu sau o concentrație crescută de calciu în sângele dumneavoastră care nu ar reacționa bine la tratament.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în oricare din situațiile de mai sus, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Tolucombi.

### **Atenționări și precauții**

Înainte de a lua Tolucombi, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care apare mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau suferiți de un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (tablete pentru eliminarea apei), dietei sărace în sare, diareei, vărsăturilor sau hemodializei;
- afecțiune renală sau transplant de rinichi;
- stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge într-unul sau în ambii rinichi);
- afecțiune hepatică;
- probleme cardiace;
- diabet;
- gută;
- concentrații crescute ale aldosteronului (retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge);
- lupus eritematos sistemic (denumit și „lupus” sau „LES”), o boală care apare atunci când sistemul imunitar propriu atacă organismul;
- substanța activă hidroclorotiazidă poate produce o reacție neobișnuită, care are drept rezultat scăderea vederii și durere oculară. Acestea pot fi simptome acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale unei creșteri a presiunii în ochii dumneavoastră și este posibil să apară într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului cu Tolucombi. Dacă nu este tratată, aceasta poate determina afectarea permanentă a vederii.
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați Tolucombi.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea Tolucombi, solicitați imediat asistență medicală.

Înainte să luați Tolucombi, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- digoxină.
- oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren.

Trebuie să vă informați medicul dacă credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Administrarea Tolucombi nu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de

sarcină, deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat în această perioadă a sarcinii (vezi pct. *Sarcina și alăptarea*).

Tratamentul cu hidroclorotiazidă poate produce un dezechilibru electrolitic în organismul dumneavoastră.

Simptomele tipice ale dezechilibrului hidroelectrolitic includ uscăciunea gurii, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, dureri sau crampe musculare, greață (stare de rău), vărsături, oboseală musculară și tulburări ale ritmului bătăilor inimii (mai mult de 100 bătăi pe minut). Dacă observați oricare dintre aceste manifestări, trebuie să vă informați medicul.

De asemenea, trebuie să vă informați medicul dacă ați manifestat o sensibilitate crescută a pielii la soare cu simptome de arsură solară (cum ar fi înroșire, mâncărime, inflamare, apariție de vezicule) care au apărut mai repede decât normal.

Dacă urmează să efectuați o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Tolucombi.

Tolucombi poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții care aparțin rasei negre.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la pct. „Nu luați Tolucombi”.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea de Tolucombi la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Tolucombi împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. În unele cazuri, poate fi necesar să întrerupeți administrarea unuia dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos, luate în același timp cu Tolucombi:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente asociate unei concentrații sanguine de potasiu scăzute (hipokaliemie), cum ar fi alte diuretice (comprimate diuretice/„de apă”), laxative (de exemplu ulei de ricin), corticosteroizi (de exemplu prednison), ACTH (un hormon), amfotericină (un medicament antifungic/antimicotic), carbenoxolonă (folosită în tratamentul ulcerelor bucale), penicilină G sodică (un antibiotic) și acid salicilic și derivații săi.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge ca de exemplu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu, inhibitori ECA, ciclosporină (un medicament imunosupresor) și alte medicamente cum este heparina sodică (un anticoagulant).
- medicamente care sunt afectate de modificarea concentrației de potasiu din sânge, cum sunt medicamentele pentru inimă (de exemplu digoxină) sau medicamentele pentru a controla ritmul inimii (de exemplu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol), medicamentele utilizate pentru tulburări mentale (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină) și alte medicamente, cum sunt anumite antibiotice (de exemplu sparfloxacină, pentamidină) sau anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină).
- medicamente pentru tratamentul diabetului (insuline sau antidiabetice orale, cum este metformina).
- colestiramină și colestipol, medicamente pentru scăderea nivelului de grăsimi din sânge.
- medicamente pentru a crește tensiunea arterială, cum este noradrenalina.
- medicamente relaxante musculare/miorelaxante, cum este tubocurarina.
- suplimente de calciu și/sau suplimente cu vitamină D.
- medicamente anti-colinergice (medicamente folosite pentru a trata diferite afecțiuni, cum sunt crampe gastro-intestinale, spasm al vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca un ajutor/adjuvant pentru anestezie), cum sunt atropina și biperiden.

- amantadină (medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson și, de asemenea, utilizat pentru a trata sau preveni anumite boli cauzate de viruși).
- alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, corticosteroizi, medicamente contra durerii (ca de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS), medicamente pentru tratarea cancerului, gutei sau artritei.
- dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Tolucombi” și „Atenționări și precauții”).
- digoxină.

Tolucombi poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest lucru, ca de exemplu amețeli, atunci când stați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este nevoie de modificarea dozei celui alt medicament atunci când luați Tolucombi.

Efectul Tolucombi poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen).

### **Tolucombi împreună cu alimente și alcool**

Puteți lua Tolucombi cu sau fără alimente.

Evitați să consumați alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate produce o scădere mai mare a tensiunii arteriale și / sau crește riscul de a deveni amețit sau de a avea o senzație de leșin.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod obișnuit să nu mai luați Tolucombi înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul Tolucombi. Tolucombi nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Tolucombi nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele persoane se simt amețite sau obosite în cursul tratamentului cu Tolucombi. Dacă vă simțiți amețit și obosit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

### **Tolucombi conține lactoză, sorbitol și sodiu**

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg conține sorbitol 147,04 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală pe zi, la o greutate corporală de 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg și Tolucombi 80 mg/25 mg conțin sorbitol 294,08 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală pe zi, la o greutate corporală de 58,8 kg. Pacienții cu greutate corporală de 58,8 kg sau mai puțin trebuie să ia în considerare faptul că sorbitolul este o sursă de fructoză și dacă medicul dumneavoastră v-a spus că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță la unele glucide sau dacă ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară

la fructoză (HFI), o tulburare genetică rară în care o persoană nu poate utiliza fructoza, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați sau să primiți acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

### **3. Cum să luați Tolucombi**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Tolucombi este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Puteți lua Tolucombi cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau o băutură nealcoolică. Este important să luați Tolucombi în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Tolucombi decât trebuie**

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, puteți să prezentați simptome cum sunt tensiune arterială mică și bătăi rapide ale inimii. Au mai fost raportate bătăi lente ale inimii, amețeli, vărsături, scădere a funcției renale, inclusiv insuficiență renală. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, se mai poate produce și o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și concentrații scăzute de potasiu în sânge, manifestări care pot duce la greață, somnolență și crampe musculare și/sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu administrarea concomitentă de medicamente, cum sunt digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. Luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau adresați-vă imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

#### **Dacă uitați să luați Tolucombi**

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:**

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis\* (uneori numit „otrăvirea sângelui”), este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului organism, inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem) vezicule și descuamarea stratului superior al pielii (necroliză epidermică toxică); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori) sau cu frecvență necunoscută (necroliză epidermică toxică), dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să contacteze imediat medicul lor.

Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală. În urma tratamentului cu telmisartan a fost observată o incidență crescută a sepsisului, care nu poate fi exclusă în cadrul tratamentului cu

Tolucombi.

### **Reacții adverse posibile ale Tolucombi:**

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

Amețeală.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Concentrații sanguine scăzute ale potasiului, senzație de neliniște, leșin (sincopă), senzație de furnicături, înțepături (parestezie), senzație de învârtire (vertij), bătăi rapide ale inimii (tahicardie), tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială scăzută, amețeală la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), scurtarea respirației (dispnee), diaree, senzație de uscăciune a gurii, flatulență, dureri de spate, spasme musculare, dureri musculare, disfuncții erectile (incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție), dureri toracice, concentrații sanguine crescute ale acidului uric.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Inflamații ale plămânilor (bronșită), activarea sau agravarea lupusului eritematos sistemic (o afecțiune prin care sistemul imunitar propriu atacă organismul, și determină dureri articulare, erupții cutanate și febră); iritații ale gâtului, inflamarea sinusurilor, senzație de tristețe (depresie), dificultate de a adormi (insomnie), tulburări vizuale, dificultăți în respirație, durere abdominală, constipație, balonare (dispepsie), stare de rău general (vărsături), inflamații ale stomacului (gastrită), funcție hepatică anormală (pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse) înroșirea pielii (eritem), reacții alergice cum ar fi mâncărimi sau erupții cutanate tranzitorii, transpirație crescută, bășicuțe (urticarie), dureri articulare (artralgie) și durere la nivelul extremităților, crampe musculare, afecțiuni asemănătoare gripei, durere, scăderea concentrațiilor de sodiu în sânge, concentrație crescută în sânge a creatininei, a enzimelor hepatice sau a creatinfosfokinazei.

Reacțiile adverse raportate în urma tratamentului cu una dintre componentele individuale pot fi reacții adverse potențiale la administrarea de Tolucombi, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu acest medicament.

### **Telmisartan**

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu iritații ale gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală comună), infecții ale tractului urinar, scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie), creșterea concentrațiilor de potasiu în sânge, încetinirea ritmului bătăilor inimii (bradicardie), insuficiență renală incluzând insuficiență renală acută, slăbiciune, tuse.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice, erupție cutanată produsă de medicament), valori scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), simptome de stomac deranjat, eczemă (o boală a pielii), artroză, inflamații ale tendoanelor, hemoglobină scăzută (o proteină din sânge), somnolență.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)\*\*

\*Acest aspect poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

\*\*În timpul administrării de telmisartan au fost raportate cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar. Cu toate acestea, nu s-a stabilit dacă telmisartanul a fost cauza.

### **Hidroclorotiazidă**

La pacienții care au luat numai hidroclorotiazidă, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:



Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):  
Sensație de rău (greață), scăderea nivelului de magneziu din sânge.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):  
Reducerea numărului de plachete din sânge, care crește riscul de sângerare sau vânătăi (semne roșii purpurii în piele sau în alte țesuturi cauzate de sângerare), nivel ridicat de calciu din sânge, durere de cap.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):  
PH crescut (dezechilibru al raportului acidobazic din sânge) datorită nivelului scăzut de cloruri din sânge, detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):  
Inflamații ale glandelor salivare, cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scăderea numărului (sau chiar absența) celulelor sanguine, inclusiv scăderea numărului de celule roșii și albe, reacții alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacții anafilactice), scăderea sau pierderea apetitului; neliniște, confuzie ușoară, încrețșarea sau îngălbenirea vederii scăderea vederii și dureri oculare (semne posibile de acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau miopatie acută sau de glaucom acut cu unghi închis), inflamații ale vaselor de sânge (vasculită necrozantă), inflamații ale pancreasului, tulburări gastrice, îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter), sindrom asemănător lupusului (o stare care mimează o afecțiune denumită lupus eritematos, în care sistemul imunitar propriu atacă organismul); afecțiuni ale pielii cum ar fi inflamarea vaselor de sânge din piele, sensibilitate crescută la lumina solară, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră (semne posibile de eritem polimorf), slăbiciune, inflamații ale rinichilor sau insuficiență renală, prezența glucozei în urină (glicozurie), febră, dezechilibre electrolitice, concentrații crescute ale colesterolului în sânge, scăderea volumului sanguin, concentrații crescute ale glucozei în sânge/urină, dificultăți în controlul concentrațiilor de glucoză în sânge/urină la pacienți diagnosticați cu diabet zaharat sau ale grăsimilor în sânge.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Tolucombi**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține Tolucombi**

- Substanțele active sunt telmisartanul și hidroclorotiazida.  
Fiecare comprimat conține 40 mg telmisartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă.  
Fiecare comprimat conține 80 mg telmisartan și 12,5 mg hidroclorotiazidă.  
Fiecare comprimat conține 80 mg telmisartan și 25 mg hidroclorotiazidă.
- Celelalte componente sunt: hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, manitol, meglumină, povidonă (K30), oxid roșu de fer (E172) – doar în comprimatele de 40 mg/12,5 mg și 80 mg/12,5 mg, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hidroxid de sodiu (E524), stearil fumarat de sodiu, sorbitol (E420) și oxid galben de fer (E172) – doar în comprimatele de 80 mg/25 mg. Vezi pct. „*Tolucombi conține lactoză, sorbitol și sodiu*”.

### **Cum arată Tolucombi și conținutul ambalajului**

*Tolucombi 40 mg/12,5 mg:* Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la aproape alb sau alb-roz pe una dintre fețe și roz marmorat pe cealaltă față, cu dimensiuni de 15 mm x 7 mm.

*Tolucombi 80 mg/12,5 mg:* Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la aproape alb sau alb-roz pe una dintre fețe și roz marmorat pe cealaltă față, cu dimensiuni de 18 mm x 9 mm.

*Tolucombi 80 mg/25 mg:* Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la alb-gălbui pe una dintre fețe și galben marmorat pe cealaltă față, cu dimensiuni de 18 mm x 9 mm.

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 și 100 x 1 comprimat.

Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: cutie cu 14 x 1 și 98 x 1 comprimat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricanții**

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

#### **Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>