

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocná látka so známym so známym účinkom:

Každá 40 mg/12,5 mg tableta obsahuje 57 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy) a 147,04 mg sorbitolu (E420).

Každá 80 mg/12,5 mg tableta obsahuje 114 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy) a 294,08 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Biele až takmer biele alebo bledo ružové na jednej strane a mramorovo ružové na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

Biele až takmer biele alebo bledo ružové na jednej strane a mramorovo ružové na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 18 mm x 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Tolucombi fixná kombinácia dávky (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu a 80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) je indikovaná dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tolucombi sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každej

z dvoch zložiek. Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný telmisartanom 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný telmisartanom 80 mg.

Porucha funkcie obličiek

Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť dávkovanie Tolucombi 40 mg/12,5 mg raz denne. Tolucombi nie je určené pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tolucombi v pediatrickej populácii neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety Tolucombi sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže hydrochlorotiazid je liečivo odvodené od sulfónamidov).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné choroby žlčových ciest.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia.

Súbežné používanie Tolucombi s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Antagonisty receptorov angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami

receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časť 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Tolucombi sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo závažnou pečevnou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má Tolucombi používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečevným ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s Tolucombi.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

Tolucombi sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Tolucombi pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s Tolucombi sú u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s porušenými funkciami obličiek sa môže objaviť azotémia, súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním Tolucombi majú upraviť.

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ostatné prejavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhávaním srdca alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie Tolucombi sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže zhoršiť toleranciu glukózy, pričom sa u diabetických pacientov na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe pri liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto treba u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas terapie tiazidmi sa môže prejavíť latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s terapiou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v Tolucombi sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Nerovnováha elektrolytov

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, má sa vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovenie sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi tejto nerovnováhy sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalosť, únava, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri tiež časť 4.8).

- Hypokaliémia

Hoci sa pri používaní tiazidových diuretik môže vyvinúť hypokaliémia, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Na druhej strane, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou Tolucombi.

Hoci pri Tolucombi sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhávanie srdca a diabetes mellitus. Spolu s Tolucombi sa majú podávať opatrne draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka (pozri časť 4.5).

- Hyponatriémia a hypochloremická alkalóza

Nie sú dôkazy o tom, že Tolucombi znižuje alebo predchádza diuretikami vyvolanej hyponatriémií. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalciémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Stanovená hyperkalciémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcií príštítnych teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- Hypomagneziémia

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže zapríčiniť hypomagneziémiu (pozri časť 4.5).

Laktóza, sorbitol a sodík

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie,

celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg obsahuje 147,04 mg sorbitolu v každej tablete, čo zodpovedá 5 mg/kg/deň, ak je telesná hmotnosť 29,8 kg.

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg obsahuje 294,08 mg sorbitolu v každej tablete, čo zodpovedá 5 mg/kg/deň, ak je telesná hmotnosť 58,8 kg. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne. Pacienti s hmotnosťou 58,8 kg alebo menej s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptorov angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov-černochoch ako u nečernochoch, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Iné

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Všeobecné

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s touto anamnézou.

Pri použití tiazidových diuretík, vrátane hydrochlorotiazidu, bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid hydrochlorotiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlorotiazidu tak rýchlo, ako je to možné.

V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej

dávke hydrochlorotiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom, a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlorotiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlorotiazidu. K začiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Tolucombi sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlorotiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlorotiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Zriedkavo boli hlásené prípady s antagonistami receptorov angiotenzínu II (vrátane Tolucombi). Súbežné podávanie lítia a Tolucombi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

Lieky súvisiace s úbytkom draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylpenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty)

Ak sú tieto liečivá predpísané s kombináciou hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto liečivá môžu zosilniť účinok hydrochlorotiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu)

Ak sú tieto liečivá predpísané s kombináciou hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia renín-angiotenzínový systém, súbežné použitie vyššie uvedených liekov môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa Tolucombi podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvňovaný zmenami sérového draslíka (digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a s liekmi vyvolávajúcimi *torsade de pointes* (čo zahŕňa niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predisponujúcim faktorom *torsade de pointes*.

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlórpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),

- iné: (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacin, terfenadín, vinkamín i.v.).

Digitálistové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje nástup arytmie indukovanej digitálistom (pozri časť 4.4).

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozorovali sa zvýšenia mediánu maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri časť 4.4).

Metformín

Metformín sa má používať s opatnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s hydrochlorotiazidom.

Cholestyramín a cholestipové živice

Absorpcia hydrochlorotiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

NSAID (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových diuretik a antihypertenzné účinky antagonistov receptorov angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a liečiv inhibujúcich cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto sa táto kombinácia má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväžiť monitorovanie obličkových funkcií po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas nej.

V jednej štúdii viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín)

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlorotiazidom potenciovateľný.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfinpyrazón, alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvyšovať hladinu

kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu zníženého vylučovania. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napr. liečba vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zosilnený.

Anticholinergné látky (napr. atropín, biperiden) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich reakcií zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov a potenciovat' ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné lieky môžu zosilniť hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amiostín.

Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi narkotikami alebo antidepresívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní Tolucombi u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukázané; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Keďže nie sú k dispozícii žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Ak nie je pokračovanie liečby antagonistami receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptorov angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisy receptorov angiotenzínu II, majú byť starostlivo sledovaní z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlorotiazidu počas gravidity sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlorotiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentárnu perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženého objemu plazmy a hypoperfúzií placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní Tolucombi počas dojčenia, Tolucombi sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pri dojčení novorodencov a predčasne narodených detí.

Hydrochlorotiazid sa v malých množstvách vylučuje do ľudského materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie Tolucombi sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Tolucombi užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky telmisartanu a hydrochlorotiazidu na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tolucombi môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní Tolucombi sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je závrat. Závažný angioedém sa môže vyskytnúť zriedkavo ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$).

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri Tolucombi bol porovnateľný s hlásenými pri telmisartane samotnom v randomizovaných kontrolovaných skúšaniach zahrňujúcich 1 471 pacientov, ktorí užívali telmisartan plus hydrochlorotiazid (835) alebo telmisartan samotný (636). Nebola stanovená závislosť nežiaducich reakcií od dávky a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené vo všetkých klinických skúšaniach a vyskytujúce sa častejšie ($p \leq 0,05$) pri kombinácii telmisartanu a hydrochlorotiazidu, než pri placebe, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytli pri každej zložke lieku podávanej samostatne, ale neboli pozorované v klinických skúšaniach, sa môžu vyskytnúť počas liečby s Tolucombi.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: bronchitída, faryngitída, sinusitída

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus¹

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hypokaliémia

Zriedkavé: hyperurikémia, hyponatriémia

Psychické poruchy

Menej časté: úzkosť

Zriedkavé: depresia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat

Menej časté: synkopa, parestézia

Zriedkavé: nespavosť, poruchy spánku

Poruchy oka

Zriedkavé: porucha zraku, rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia, arytmie

Poruchy ciev

Menej časté: hypotenzia, ortostatická hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe

Zriedkavé: ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: hnačka, sucho v ústach, plynatosť

Zriedkavé: bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída

Poruchy pečene a žľových ciest

Zriedkavé: abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene²

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: angioedém (aj so smrteľnými následkami), erytém, pruritus, vyrážka, nadmerné potenie, urtikária

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia

Zriedkavé: bolesť kĺbov, ochromenie svalov, bolesť v končatinách

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: bolesť v hrudníku

Zriedkavé: ochorenie podobné chrípke, bolesť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšená kyselina močová v krvi

Zriedkavé: zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, zvýšené pečeneové enzýmy

¹: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

²: Pre ďalší opis, pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie predtým hlásené pri jednotlivých zložkách môžu byť potenciálne nežiaduce reakcie pri Tolucombi, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických skúšaniach s týmto liekom.

Telmisartan:

Nežiaduce reakcie sa u pacientov užívajúcich placebo, ako aj telmisartan, vyskytli s rovnakou frekvenciou.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Nasledovné nežiaduce reakcie boli zozbierané zo všetkých klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou liečených telmisartanom alebo u pacientov 50-ročných či starších s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Infekcie a nákazy

Menej časté: infekcie horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest vrátane cystitíd

Zriedkavé: sepsa vrátane smrteľných následkov³

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia

Zriedkavé: eozinofília, trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: precitlivenosť, anafylaktické reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hyperkaliémia

Zriedkavé: hypoglykémia (u diabetických pacientov)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: bradykardia

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: somnolencia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ

Veľmi zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc³

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: žalúdočné ťažkosti

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: artróza, bolesť šľachy

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: asténia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: znížený hemoglobín

³: Pre ďalší opis, pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

Hydrochlorotiazid

Hydrochlorotiazid môže vyvolať alebo exacerbovať hypovolémiu, ktorá by mohla viesť k elektrolytovej nerovnováhe (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu zahŕňajú:

Infekcie a nákazy

Neznáme: zápal slinnej žľazy

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Neznáme: nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopénia (niekedy s purpurou)

Neznáme: aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktická reakcia, precitlivenosť

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: diabetes mellitus nedostatočne kontrolovaný

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hypomagneziémia

Zriedkavé: hyperkalciémia

Veľmi zriedkavé: hypochloremická alkalóza

Neznáme: anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypovolémia

Psychické poruchy

Neznáme: nepokoj

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: bolesť hlavy

Neznáme: točenie hlavy

Poruchy oka

Neznáme: xantopsia, choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Poruchy ciev

Neznáme: nekrotizujúca vaskulitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea

Neznáme: pankreatitída, žalúdočné ťažkosti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: hepatocelulárna žltáčka, cholestatická žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: slabosť

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme: pyrexia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: zvýšené triglyceridy

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Väčšina prípadov poruchy funkcie pečene/ochorenia pečene zo skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytla u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa s vyššou pravdepodobnosťou vyskytnú u japonských pacientov.

Sepsa

V klinickom skúšaní PRoFESS sa pri telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovil.

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie prejavy a príznaky predávkovania sú nauzea a ospalosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie sporej so súbežným používaním digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užívania a závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady solí a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na renín-angiotenzínový systém, angiotenzín II a diuretiká, ATC kód: C09DA07

Tolucombi je kombinácia antagonistu receptorov angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každé liečivo samostatne. Tolucombi podávané raz denne zabezpečuje účinné a rovnomerné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutických dávok.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II podtypu 1 (AT₁). Telmisartan s veľmi vysokou afinitou vytesňuje angiotenzín II z jeho väzbového miesta na podtyp receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptoroch. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptory. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež

odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

Dávka 80 miligramov telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný až do 48 hodín.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík ešte nie je úplne objasnený. Tiazidy pôsobia na renálne tubulárne mechanizmy reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následne zvýšeným úbytkom draslíka a bikarbonátov močom a znížením sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojenej s týmito diuretikami, a to pravdepodobne v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlorotiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6 – 12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná účinnosť postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálna redukcia krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4–8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby. Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania v bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je konzistentne nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaní).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje systolický aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou liečiv z iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaní porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lizinoprilom).

Po ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia počas niekoľkých dní na hodnoty pred liečbou bez prejavu „rebound“ hypertenzie. Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaní priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhávania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Miera rizika pre telmisartan

v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaraďovacie kritériá ako štúdia ONRATGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky významný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (miera rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia sa častejšie hlásila pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom neprinesla žiaden ďalší prínos voči ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli číselne vyššie pri kombinácii. Navyše bol výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy významne vyšší v skupine užívajúcej kombináciu. Preto sa používanie kombinácie telmisartanu a ramiprilu v tejto populácii neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % voči 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spoľahlivosti 1,00–2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14–3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Pre podrobnejšie informácie pozri vyššie uvedenú časť pod názvom „Prevencia kardiovaskulárnych ochorení“.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s

diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbiditu a mortality.

Účinky fixnej dávky kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 –1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 –4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 –4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 –10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osôb nemá súbežné podávanie hydrochlorotiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých súčastí.

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú 0,5-1,5 hodiny po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg bola 42 % a pri 160 mg bola 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu s redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutickú účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nekumuluje v plazme. Hydrochlorotiazid: Po perorálnom podaní Tolucombi sa maximálne koncentrácie hydrochlorotiazidu dosahujú približne po 1,0–3,0 hodinách od podania. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlorotiazidu bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), zväčša na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zdanlivý distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

Hydrochlorotiazid sa viaže zo 68 % na proteíny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorazovej dávke ¹⁴C-značeného telmisartanu, glukuronid predstavuje asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlorotiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní ¹⁴C-značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (>97 %) vylúčila stolicou cestou biliárnej exkrécie. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo.

Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je >1 500 ml/min.

Terminálny polčas vylučovania bol >20 hodín.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje takmer výhradne močom ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250–300 ml/min.

Terminálny polčas vylučovania hydrochlorotiazidu je 10–15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach 20 – 160 mg s väčším ako proporcionálnym zvýšením plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) pri zvyšujúcich sa dávkach.

Hydrochlorotiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Starší ľudia

U osôb mladších ako 65 rokov a starších osôb sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2-3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaní sa však u žien nepozoroval signifikantý nárast v odpovedi krvného tlaku alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávkovania. U žien bola vyššia náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlorotiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírnsu telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 –60 ml/min., v priemere okolo 50 ml/min) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížená rýchlosť vylučovania hydrochlorotiazidu. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírnsom kreatinínu 90 ml/min bol polčas vylučovania hydrochlorotiazidu zvýšený.

U funkčne anefrických pacientov je polčas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách bezpečnosti so súbežným podávaním telmisartanu a hydrochlorotiazidu normotenzným potkanom a psom expozícia dávkam porovnateľným s klinickými terapeutickými dávkami nevyvolala iné ďalšie nálezy, ako boli pozorované pri podávaní jednotlivých liečiv samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy tiež dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistami receptorov angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplazia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou roztoku chloridu sodného a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových tubulov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu, ako sú nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myši sa v *in vitro* štúdiách po podávaní telmisartanu nepotvrdili prejavy mutagenity ani relevantnej klastogénnej aktivity a tiež žiadny dôkaz karcinogenity. Štúdie s hydrochlorotiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Avšak široké skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a nárastom neoplaziem.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylcelulóza
monohydrát laktózy
magnéziumstearát
manitol
meglumín
povidón (K30)
červený oxid železitý (E172)
koloidný oxid kremičitý
hydroxid sodný (E524)
stearyl fumarát sodný
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 3 roky

Blistre (OPA/Al/PE fólia s vysúšadlom//Al fólia): 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1
a 100 x 1 tableta v škatuľke.

Blistre (OPA/Al/PE fólia s vysúšadlom//Al fólia): 14 x 1 a 98 x 1 tableta v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

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 tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. marec 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocná látka so známym so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 114 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy) a 294,08 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až blede žlté na jednej strane a mramorovo žlté na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 18 mm x 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Tolucombi fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) je indikovaná dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný s Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) alebo pacientom, ktorí boli predtým stabilizovaní telmisartanom a hydrochlorotiazidom podávanými samostatne.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tolucombi sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

- Tolucombi 80 mg/25 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný s Tolucombi 80 mg/12,5 mg alebo pacientom, ktorí boli predtým stabilizovaní telmisartanom a hydrochlorotiazidom podávanými samostatne.

Tolucombi je tiež dostupný v dávkach o sile 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg.

Porucha funkcie obličiek

Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť dávkovanie Tolucombi 40 mg/12,5 mg raz denne. Tolucombi nie je určené pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tolucombi v pediatrickej populácii neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety Tolucombi sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže hydrochlorotiazid je liečivo odvodené od sulfónamidov).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné choroby žlčových ciest.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia.

Súbežné používanie Tolucombi s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Antagonisty receptorov angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časť 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Tolucombi sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo závažnou pečeneňovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má Tolucombi používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečeneňovým ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s Tolucombi.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

Tolucombi sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Tolucombi pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s Tolucombi sú u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia, súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním Tolucombi majú upraviť.

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ostatné prejavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhávaním srdca alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie Tolucombi sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná pozornosť je potrebná u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže zhoršiť toleranciu glukózy, pričom sa u diabetických pacientov na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe pri liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto treba u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas terapie tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s terapiou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v Tolucombi sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Nerovnováha elektrolytov

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, má sa vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovenie sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi tejto nerovnováhy sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalosť, únava, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri tiež časť 4.8).

- Hypokaliémia

Hoci sa pri používaní tiazidových diuretik môže vyvinúť hypokaliémia, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Na druhej strane, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou Tolucombi.

Hoci pri Tolucombi sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhávanie srdca a diabetes mellitus. Spolu s Tolucombi sa majú podávať opatrne draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka (pozri časť 4.5).

- Hyponatriémia a hypochloremická alkalóza

Nie sú dôkazy o tom, že Tolucombi znižuje alebo predchádza diuretikami vyvolanej hyponatriémií. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalcémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Stanovená hyperkalcémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcií prístítnych teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- Hypomagneziémia

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka v moči, čo môže zapríčiniť hypomagneziémiu (pozri časť 4.5).

Laktóza, sorbitol a sodík

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje 294,08 mg sorbitolu v každej tablete, čo zodpovedá 5 mg/kg/deň, ak je telesná hmotnosť 58,8 kg. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne. Pacienti s hmotnosťou 58,8 kg alebo menej s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptorov angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov-černochoch ako u nečernochoch, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Iné

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Všeobecné

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s touto anamnézou.

Pri použití tiazidových diuretík, vrátane hydrochlorotiazidu, bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid hydrochlorotiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlorotiazidu tak rýchlo, ako je to možné.

V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zväziť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlorotiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlorotiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlorotiazidu. K začiatocným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Tolucombi sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlorotiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlorotiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Zriedkavo boli hlásené prípady s antagonistami receptorov angiotenzínu II (vrátane Tolucombi). Súbežné podávanie lítia a Tolucombi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

Lieky súvisiace s úbytkom draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylpenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty)

Ak sú tieto liečivá predpísané s kombináciou hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto liečivá môžu zosilniť účinok hydrochlorotiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu)

Ak sú tieto liečivá predpísané s kombináciou hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia renín-angiotenzínový systém, súbežné použitie vyššie uvedených liekov môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa Tolucombi podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami sérového draslíka (digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi *torsade de pointes* (čo zahŕňa niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predisponujúcim faktorom *torsade de pointes*.

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlórpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- iné: (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i.v.).

Digitálistové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje nástup arytmie indukovanej digitálistom (pozri časť 4.4).

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozorovali sa zvýšenia mediánu maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri časť 4.4).

Metformín

Metformín sa má používať s opatnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s hydrochlorotiazidom.

Cholestyramín a cholestipové živice

Absorpcia hydrochlorotiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

NSAID (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových diuretik a antihypertenzné účinky antagonistov receptorov angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a liečiv inhibujúcich cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto sa táto kombinácia má podávať veľmi opatrne, obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas nej.

V jednej štúdií viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlorotiazidom potenciováný.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfínpyrazón, alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvyšovať hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu zníženého vylučovania. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napr. liečba vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zosilnený.

Anticholinergné látky (napr. atropín, biperiden) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich reakcií zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov a potenciováť ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné lieky môžu zosilniť hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amiostín. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi narkotikami alebo antidepresívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní Tolucombi u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukázané; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Keďže nie sú k dispozícii žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Ak nie je pokračovanie liečby antagonistami receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (Pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptorov angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisty receptorov angiotenzínu II majú byť starostlivo sledovaní z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlorotiazidu počas gravidity sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlorotiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentárnu perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženého objemu plazmy a hypoperfúzií placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní Tolucombi počas dojčenia, Tolucombi sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pri dojčení novorodencov a predčasne narodených detí.

Hydrochlorotiazid sa v malých množstvách vylučuje do ľudského materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie Tolucombi sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Tolucombi užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky telmisartanu a hydrochlorotiazidu na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tolucombi môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní Tolucombi sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je závrat. Závažný angioedém sa môže vyskytnúť zriedkavo ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$).

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane/hydrochlorotiazide 80 mg/25 mg bol porovnateľný s hlásenými pri telmisartane/hydrochlorotiazide 80 mg/12,5 mg. Nebola stanovená závislosť nežiaducich reakcií od dávky a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené vo všetkých klinických skúšaníach a vyskytujúce sa častejšie ($p \leq 0,05$) pri kombinácii telmisartanu a hydrochlorotiazidu, než pri placebe, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytli pri každej zložke podávanej samostatne, ale neboli pozorované v klinických skúšaníach, sa môžu vyskytnúť počas liečby s Tolucombi.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: bronchitída, faryngitída, sinusitída

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus¹

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hypokaliémia

Zriedkavé: hyperurikémia, hyponatriémia

Psychické poruchy

Menej časté: úzkosť

Zriedkavé: depresia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat

Menej časté: synkopa, parestézia

Zriedkavé: nespavosť, poruchy spánku

Poruchy oka

Zriedkavé: porucha zraku, rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia, arytmie

Poruchy ciev

Menej časté: hypotenzia, ortostatická hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe

Zriedkavé: ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: hnačka, sucho v ústach, plynatosť

Zriedkavé: bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída

Poruchy pečene a žľových ciest

Zriedkavé: abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene²

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: angioedém (aj so smrteľnými následkami), erytém, pruritus, vyrážka, nadmerné potenie, urtikária

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia

Zriedkavé: bolesť kĺbov, ochromenie svalov, bolesť v končatinách

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: bolesť v hrudníku

Zriedkavé: ochorenie podobné chrípke, bolesť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšená kyselina močová v krvi

Zriedkavé: zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, zvýšené pečeneové enzýmy

¹: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

²: Pre ďalší opis, pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie predtým hlásené pri jednotlivých zložkách môžu byť potenciálne nežiaduce reakcie pri Tolucombi, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických skúšaníach s týmto liekom.

Telmisartan:

Nežiaduce reakcie sa u pacientov užívajúcich placebo, ako aj telmisartan, vyskytovali s rovnakou frekvenciou.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach. Nasledovné nežiaduce reakcie boli zozbierané zo všetkých klinických skúšaní u pacientov s hypertenziou liečených telmisartanom alebo u pacientov 50-ročných či starších s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Infekcie a nákazy

Menej časté: infekcie horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest vrátane cystitíd
Zriedkavé: sepsa vrátane smrteľných následkov³

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia
Zriedkavé: eozinofília, trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: precitlivenosť, anafylaktické reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hyperkaliémia
Zriedkavé: hypoglykémia (u diabetických pacientov)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: bradykardia

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: somnolencia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ
Veľmi zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc³

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: žalúdočné ťažkosti

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: artróza, bolesť šľachy

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: asténia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: znížený hemoglobín

³: Pre ďalší opis, pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

Hydrochlorotiazid

Hydrochlorotiazid môže vyvolať alebo exacerbovať hypovolémiu, ktorá by mohla viesť k elektrolytovej nerovnováhe (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu zahŕňajú:

Infekcie a nákazy

Neznáme: zápal slinnej žľazy

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Neznáme: nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopénia (niekedy s purpurou)

Neznáme: aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktická reakcia, precitlivosť

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: diabetes mellitus nedostatočne kontrolovaný

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hypomagneziémia

Zriedkavé: hyperkalcémia

Veľmi zriedkavé: hypochloremická alkalóza

Neznáme: anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypovolémia

Psychické poruchy

Neznáme: nepokoj

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: bolesť hlavy

Neznáme: točenie hlavy

Poruchy oka

Neznáme: xantopsia, choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Poruchy ciev

Neznáme: nekrotizujúca vaskulitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea

Neznáme: pankreatitída, žalúdočné ťažkosti

Poruchy pečene a žľových ciest

Neznáme: hepatocelulárna žltáčka, cholestatická žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: slabosť

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme: pyrexia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: zvýšené triglyceridy

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Väčšina prípadov poruchy funkcie pečene/ochorenia pečene zo skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytla u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa s vyššou pravdepodobnosťou vyskytnú u japonských pacientov.

Sepsa

V klinickom skúšaní PRoFESS sa pri telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovil.

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie prejavy a príznaky predávkovania sú nauzea a ospalosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným používaním digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmik.

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užitia a závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady solí a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na renín-angiotenzínový systém, angiotenzín II a diuretiká, ATC kód: C09DA07

Tolucombi je kombinácia antagonistu receptorov angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každé liečivo samostatne. Tolucombi podávané raz denne zabezpečuje účinné a rovnomerné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutických dávok.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II podtypu 1 (AT₁). Telmisartan s veľmi vysokou afinitou vytesňuje angiotenzín II z jeho väzbového miesta na podtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptoroch. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptory. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

Dávka 80 miligramov telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný až do 48 hodín.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík ešte nie je úplne objasnený. Tiazidy pôsobia na renálne tubulárne mechanizmy reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšeným úbytkom draslíka a bikarbonátov močom a znížením sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka sporejnej s týmito diuretikami, a to pravdepodobne v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlorotiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6 – 12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná účinnosť postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálna redukcia krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4–8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby. Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou.

Toto potvrdzujú merania v bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je konzistentne nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje systolický aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou liečiv z iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lizinoprilom).

V dvojito zaslepenej kontrolovanej klinickej štúdií (účinnosť hodnotená u n=687 pacientov), u pacientov nereagujúcich na kombináciu 80 mg/12,5 mg, bolo preukázaný účinok postupne znižujúci tlak krvi pri dávke 80 mg/25 mg kombinácie v porovnaní s pokračujúcou liečbou v dávkach 80 mg/12,5 mg kombinácie o 2,7/1,6 mmHg (SKT/DKT) (rozdiel v upravených stredných odchýlkach od základnej hodnoty). V štúdií s následným sledovaním dávok kombinácie 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte ďalej znížil (čo viedlo k celkovej redukcii o 11,5/9,9 mmHg (SKT/DKT).

V súhrnnej analýze dvoch podobných 8-týždňových dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní oproti 160 mg/25 mg valsartanu/hydrochlorotiazidu (účinnosť hodnotená u n=2121 pacientov) bol preukázaný signifikantne väčší účinok na zníženie krvného tlaku o 2,2 /1,2 mmHg (SKT/DKT) v prospech kombinácie 80 mg/25 mg telmisartanu/hydrochlorotiazidu (rozdiel v upravených stredných odchýlkach od základnej hodnoty).

Po ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia počas niekoľkých dní na hodnoty pred liečbou bez prejavu „rebound“ hypertenzie. Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhávania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Miera rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdií HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaradovacie kritériá ako štúdia ONRATGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky významný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (miera rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia sa častejšie hlásila pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom neprinesla žiaden ďalší prínos voči ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli číselne vyššie pri kombinácii. Navyše bol výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy významne vyšší v skupine užívajúcej kombináciu. Preto sa používanie kombinácie telmisartanu a ramiprilu v tejto populácii neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % voči 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spoľahlivosti 1,00–2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14–3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Pre podrobnejšie informácie pozri vyššie uvedenú časť pod názvom „Prevenia kardiovaskulárných ochorení“.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia,

hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinky fixnej dávky kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 –1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 –4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 –2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 –4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 –10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osôb nemá súbežné podávanie hydrochlorotiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých súčastí.

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú 0,5-1,5 hodiny po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg bola 42 % a pri 160 mg bola 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu s redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutickú účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nekumuluje v plazme. Hydrochlorotiazid: Po perorálnom podaní Tolucombi sa maximálne koncentrácie hydrochlorotiazidu dosahujú približne po 1,0–3,0 hodinách od podania. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlorotiazidu bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), zväčša na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zdanlivý distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

Hydrochlorotiazid sa viaže zo 68 % na proteíny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorazovej dávke ^{14}C - značeného telmisartanu, glukuronid predstavuje asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlorotiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní ¹⁴C-značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (>97 %) vylúčila stolicou cestou biliárnej exkrécie. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je >1 500 ml/min. Terminálny polčas vylučovania bol >20 hodín.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje takmer výhradne močom ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250–300 ml/min. Terminálny polčas vylučovania hydrochlorotiazidu je 10–15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach 20 – 160 mg s väčším ako proporcionálnym zvýšením plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) pri zvyšujúcich sa dávkach.

Hydrochlorotiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Starší ľudia

U osôb mladších ako 65 rokov a starších osôb sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2-3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaní sa však u žien nepozoroval signifikantý nárast v odpovedi krvného tlaku alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávkovania. U žien bola vyššia náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlorotiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírensu telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 –60 ml/min, v priemere okolo 50 ml/min) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania hydrochlorotiazidu. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min. bol polčas vylučovania hydrochlorotiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je polčas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Polčas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli robené žiadne dodatočné predklinické štúdie fixnej kombinácie dávky lieku 80 mg/25 mg.

V predklinických štúdiách bezpečnosti so súbežným podávaním telmisartanu a hydrochlorotiazidu normotenzným potkanom a psom expozícia dávkam porovnateľným s klinickými terapeutickými dávkami nevyvolala iné ďalšie nálezy, ako boli pozorované pri podávaní jednotlivých liečiv samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy tiež dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistami receptorov angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplazia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou roztoku chloridu sodného a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových tubulov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako sú nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myší sa v *in vitro* štúdiách po podávaní telmisartanu nepotvrdili prejavy mutagenity ani relevantnej klastogénnej aktivity a tiež žiadny dôkaz karcinogenity. Štúdie s hydrochlorotiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Avšak široké skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a nárastom neoplaziem.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylcelulóza
monohydrát laktózy
magnéziumstearát
manitol
meglumín
povidón (K30)
koloidný oxid kremičitý
hydroxid sodný (E524)
stearylfumarát sodný
sorbitol (E420)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 3 roky

Blistre (OPA/Al/PE fólia s vysušadlom//Al fólia): 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 a 100 x 1 tableta v škatuľke.

Blistre (OPA/Al/PE fólia s vysušadlom//Al fólia): 14 x 1 a 98 x tableta v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. marec 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť.

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Aktualizovaný RMP sa predkladá na základe časového harmonogramu schváleného výborom CHMP.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta.

Blister (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia):

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

Blister (OPA/Al/PE fólia s vysúšadlom//Al fólia):

14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Iba pre blistre obsahujúce 7 tabliet

PO
UT
ST
ŠT
PIA
SO
NE

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA

1 NÁZOV LIEKU

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2 LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3 ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4 LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta.

Blister (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia):

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

Blister (OPA/Al/PE fólia s vysúšadlom//Al fólia):

14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5 SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6 ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

7 INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8 DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9 ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10 ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11 NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12 REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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 ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14 ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15 POKYNY NA POUŽITIE

16 INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1 NÁZOV LIEKU

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2 NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3 DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4 ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5 INÉ

Iba pre blistre obsahujúce 7 tabliet

PO
UT
ST
ŠT
PIA
SO
NE

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽKA

1 NÁZOV LIEKU

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2 LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

3 ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4 LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta.

Blister (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia):

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

Blister (OPA/Al/PE fólia s vysúšadlom//Al fólia):

14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5 SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6 ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

7 INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8 DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9 ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10 ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11 NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12 REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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 ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14 ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15 POKYNY NA POUŽITIE

16 INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1 NÁZOV LIEKU

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlorotiazid

2 NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3 DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4 ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5 INÉ

Iba pre blistre obsahujúce 7 tabliet

PO
UT
ST
ŠT
PIA
SO
NE

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety

telmisartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tolucombi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tolucombi
3. Ako užívať Tolucombi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tolucombi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tolucombi a na čo sa používa

Tolucombi je kombinácia dvoch liečiv telmisartanu a hydrochlorotiazidu v jednej tablete. Obe tieto liečivá pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak.

- Telmisartan patrí do skupiny liekov nazývaných antagonisty receptora angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka, ktorá sa vytvára v tele a zapríčiňuje zúženie vašich krvných ciev, preto sa tlak krvi zvyšuje. Telmisartan blokuje účinok angiotenzínu II, takže cievy sa uvoľnia a tlak krvi je nižší.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká spôsobujúce, že sa vám zvyšuje vylučovanie moču, čo vedie k zníženiu vášho krvného tlaku.

Vysoký krvný tlak, ak sa nelieči, môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo môže niekedy viesť k infarktu srdca, zlyhávaniu srdca alebo obličiek, mozgovej príhode alebo slepote. Pred vznikom poškodenia zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálna hypertenzia) u dospelých, ktorých vysoký krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný používaním samotného telmisartanu.

Tolucombi (80 mg/25 mg) sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálna hypertenzia) u dospelých, ktorých vysoký krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný s Tolucombi 80 mg/12,5 mg alebo u pacientov predtým stabilizovaných podaním telmisartanu a hydrochlorotiazidu, každého samostatne.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tolucombi

Neužívajte Tolucombi

- ak ste alergický na telmisartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na hydrochlorotiazid alebo na niektorý z ďalších derivátov sulfónamidu.
- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Tolucombi vo včasnom štádiu tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).
- ak máte závažné problémy pečene ako poruchu odtoku žlče alebo žlčovú obštrukciu (problémy s odtokom žlče z pečene a zo žlčníka), alebo akékoľvek ďalšie závažné ochorenie pečene.
- ak máte závažné ochorenie obličiek.
- ak váš lekár určí, že máte nízku hladinu draslíka alebo vysokú hladinu vápnika v krvi, ktoré sa liečbou nezlepšujú.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým, ako začnete užívať Tolucombi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Tolucombi, obráťte sa na svojho lekára, ak máte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- Nízky krvný tlak (hypotenzia), pravdepodobne sa vyskytne, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo ak máte nedostatok soli následkom diuretickej liečby (tablety na odvodnenie), diéty s nízkym obsahom soli, hnačky, vracania alebo ste na hemodialýze.
- Ochorenie obličiek alebo ste po transplantácii obličky.
- Obličková arteriálna stenóza (zúženie krvných ciev jednej alebo oboch obličiek).
- Ochorenie pečene.
- Problémy so srdcom.
- Cukrovka.
- Dna.
- Zvýšená hladina aldosterónu (zadržiavanie vody a solí v tele popri nerovnováhe rôznych krvných minerálov).
- Ochorenie systémový lupus erythematosus (nazývaný tiež „lupus“ alebo „SLE“) – ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda telo.
- Liečivo hydrochlorotiazid môže spôsobiť neobvyklé reakcie, ktorých následkom je zhoršené videnie a bolesť oka. Toto môžu byť príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo zvýšeného tlaku v oku a môžu sa objaviť v priebehu niekoľkých hodín alebo týždňov užívania Tolucombi. Ak sa neliečia, môžu viesť k trvalému poškodeniu zraku.
- ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlorotiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas užívania Tolucombi si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.
- Ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlorotiazidu. Ak sa u vás po užití Tolucombi vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Predtým, ako začnete užívať Tolucombi, obráťte sa na svojho lekára, ak užívate:

- digoxín.
- niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
 - aliskirén.

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Tolucombi sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva v tomto období (pozri časť Tehotenstvo a dojčenie).

Liečba hydrochlorotiazidom môže zapríčiniť nerovnováhu elektrolytov v tele. Typické príznaky nerovnováhy telesných tekutín alebo elektrolytov zahŕňajú suchu v ústach, slabosť, apatiu, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo kŕče, nauzeu (nevoľnosť), vracanie, svalovú únavu a neobvykle zrýchlený pulz (viac ako 100 úderov za minútu). Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Svojmu lekárovi tiež musíte povedať, že máte zvýšenú citlivosť kože na slnko s príznakmi spálenia (ako je sčervenenie, svrbenie, opuch, tvorba pľuzgierov), ktoré sa vytvárajú rýchlejšie ako zvyčajne.

Pred chirurgickým zákrokom alebo anestéziou informujte svojho lekára o tom, že užívate Tolucombi.

Tolucombi môže mať nižšiu účinnosť pri znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Tolucombi“.

Deti a dospievajúci

Užívanie Tolucombi u detí a dospievajúcich do 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Tolucombi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie ostatných liekov alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno prestanete užívať niektoré lieky. Vzťahuje sa to najmä na nižšie uvedené lieky, ak sa užívajú súbežne s Tolucombi:

- lieky s obsahom lítia na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky spojené s nízkou hladinou draslíka v krvi (hypokaliémia), ako sú diuretiká („tablety na odvodnenie“), preháňadlá (napr. ricínový olej), kortikosteroidy (napr. prednizón), ACTH (hormón), amfotericín (liek proti hubovým infekciám), karbenoxolón (používa sa na liečbu vredov v ústach), sodná soľ benzylpenicilínu (antibiotikum), kyselina salicylová a jej deriváty.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v krvi, ako sú draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, ACE inhibítory, cyklosporín (imunosupresívum) a iné liečivá, ako je sodná soľ heparínu (antikoagulans).
- lieky, ktorých účinok je ovplyvnený zmenou koncentrácie draslíka v krvi, ako sú lieky na srdce (napr. digoxín) alebo lieky na kontrolu srdcového rytmu (napr. chinidín, dizopyramid, amiodarón, sotalol), lieky používané pri duševných poruchách (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín) a ďalšie lieky, ako sú niektoré antibiotiká (napr. sparfloxacín, pentamidín) alebo niektoré lieky na liečbu alergických reakcií (napr. terfenadín).
- lieky na liečbu cukrovky (inzulíny alebo perorálne liečivá, ako je metformín).
- cholestyramín a cholestipol, lieky na znižovanie tukov v krvi.
- liečivá zvyšujúce krvný tlak, ako je noradrenalín.
- liečivá uvoľňujúce svaly, ako je tubokurarín.
- doplnky s obsahom vápnika a/alebo vitamínu D.
- anticholinergiká (lieky, ktoré sa používajú v liečbe rôznych ochorení, ako sú kŕče tráviaceho traktu, kŕče močového mechúra, astma, poruchy motoriky, svalové kŕče, Parkinsonova choroba a ako doplnok k anestéze) ako je atropín a biperidén.
- amantadín (liek na liečbu Parkinsonovej choroby a zároveň na liečbu alebo prevenciu niektorých

- vírusových ochorení).
- iné lieky na zníženie krvného tlaku, kortikosteroidy, lieky proti bolesti (ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)), lieky na liečbu nádorových ochorení, lieky na dnu alebo artritídu.
- ak užívate inhibítor ACE alebo aliskirén (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Tolucombi“ a „Upozornenia a opatrenia“).
- digoxín.

Tolucombi môže zvýšiť účinok iných liekov na zníženie krvného tlaku, ktoré sa užívajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov s potenciálom znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostín). Okrem toho sa môže nízky krvný tlak zhoršiť alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami. Môžete ho spozorovať ako závrat pri vstávaní. Ak potrebujete upraviť dávku svojho iného lieku, ktorý užívate s Tolucombi, poraďte sa so svojím lekárom.

Účinok Tolucombi sa môže znížiť, ak užívate NSAID (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselinu acetylsalicylovú alebo ibuprofén).

Tolucombi a jedlo a alkohol

Tolucombi môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kým sa neporadíte so svojím lekárom, nepožívajte alkohol. Alkohol môže spôsobiť väčší pokles krvného tlaku a/alebo zvýšiť riziko, že sa u vás vyskytne závrat alebo pociťte mdloby.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Zvyčajne vám lekár odporučí vysadiť Tolucombi ešte predtým, ako otehotníte alebo ihneď, ako zistíte, že ste tehotná a odporučí vám užívať iný liek namiesto Tolucombi. Tolucombi sa neodporúča počas tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. Tolucombi sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu, ak si želáte dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia majú pri užívaní Tolucombi závrat alebo sa cítia unavení. Nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak máte závrat alebo ste unavený.

Tolucombi obsahuje mliečny cukor (laktózu), sorbitol a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg obsahuje 147,04 mg sorbitolu v každej tablete, čo zodpovedá 5 mg/kg/deň, ak je telesná hmotnosť 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg a Tolucombi 80 mg/25 mg obsahujú 294,08 mg sorbitolu v každej tablete, čo zodpovedá 5 mg/kg/deň, ak je telesná hmotnosť 58,8 kg.

Pacienti s hmotnosťou 58,8 kg alebo menej musia vziať do úvahy, že sorbitol je zdrojom fruktózy a ak vám lekár povedal, že vy (alebo vaše dieťa) neznášate niektoré cukry alebo ak máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom pacient nevie rozložiť (spracovať) fruktózu, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) užijete tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Tolucombi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Tolucombi je jedna tableta denne. Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase. Tolucombi môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom. Dôležité je, aby ste Tolucombi užívali každý deň, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť 40 mg/12,5 mg jedenkrát za deň.

Ak užívate viac Tolucombi, ako máte

Ak omylom užívate priveľa tabliet, môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú nízky krvný tlak a zrýchlená srdcová činnosť. Hlásené boli aj spomalená srdcová činnosť, závrat, vracanie, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek. V dôsledku zložky hydrochlorotiazid sa môže vyskytnúť aj výrazne nízky krvný tlak a nízke hladiny draslíka v krvi, čo môže viesť k nevoľnosti, ospalosti a svalovým kŕčom a/alebo nepravidelnému srdcovému tepu súvisiacemu so súbežne užívanými liekmi ako je digitalis alebo niektoré antiarytmiká. Bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť.

Ak zabudnete užiť Tolucombi

Ak zabudnete užiť dávku, neobávajte sa. Užite ju hneď, len čo si spomeniete a pokračujte v užívaní ako predtým. Ak neužívate tabletu jeden deň, užite normálnu dávku nasledovný deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

Sepsa* (často nazývaná „otrava krvi“), je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela, náhly opuch kože a slizníc (angioedém), tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože (toxická epidermálna nekrolýza); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) alebo je častosť ich výskytu neznáma (toxická epidermálna nekrolýza), no sú extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len pri telmisartane, avšak pre Tolucombi sa nedá vylúčiť.

Možné vedľajšie účinky Tolucombi:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
Závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

Znížené hladiny draslíka v krvi, úzkosť, mdloba (náhle prechodné bezvedomie), pocit brnenia, mravčenia a pichania (parestézia), pocit závratu (vertigo), rýchly tep srdca (tachykardia), porucha srdcového rytmu, nízky tlak krvi, náhly pokles tlaku krvi pri vstávaní, skráteneý dych (dýchavičnosť), hnačka, sucho v ústach, plynatosť, bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť svalov, erektilná dysfunkcia (neschopnosť mať alebo udržať erekciu), bolesť v hrudníku a zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

Zápal pľúc (bronchitída), aktivácia alebo zhoršenie systémového lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo, čo spôsobuje bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku), bolesť hrdla, zápal prinosových dutín, pocit smútku (depresia), ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), porucha videnia, ťažkosti s dýchaním, bolesť brucha, zápcha, nadúvanie brucha (dyspepsia), nevoľnosť (vracanie), zápal žalúdka (gastritída), porucha funkcie pečene (tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov), začervenenie kože (erytém), alergické reakcie, ako je svrbenie alebo vyrážka, zvýšené potenie, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť končatín, ochabnutosť svalov, ochorenie podobné chrípke, bolesť, nízke hladiny sodíka, zvýšené hladiny kreatinínu, pečeneých enzýmov alebo kreatinínfosfokinázy v krvi.

Vedľajšie reakcie hlásené pri jednej zo zložiek môžu byť potenciálne vedľajšími reakciami pri Tolucombi, aj keď sa nezaznamenali v klinických skúšaniach s týmto liekom.

Telmisartan

U pacientov užívajúcich samotný telmisartan boli hlásené nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

Infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prinosových dutín, bežné prechladnutie), infekcia močových ciest, nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka, spomalený tep srdca (bradykardia), porušená funkcia obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, slabosť, kašeľ.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), zvýšený počet určitých bielych krviniek (eozinofília), závažná alergická reakcia (napr. precitlivosť, anafylaktická reakcia, lieková vyrážka), nízka hladina cukru v krvi (u diabetických pacientov), žalúdočné ťažkosti, ekzém (ochorenie kože), artróza, zápal šliach, znížený hemoglobín (krvná bielkovina), ospalosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

Progresívne jazvenie pľúcneho tkaniva (intersticiálne ochorenie pľúc)**.

*Udalosť sa môže vyskytnúť náhodne alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré nie sú v súčasnosti známe.

**Počas užívania telmisartanu sa zaznamenali prípady progresívneho jazvenia pľúcneho tkaniva. Avšak, nie je známe či to spôsobil telmisartan.

Hydrochlorotiazid

U pacientov užívajúcich samostatný hydrochlorotiazid boli hlásené nasledovné ďalšie vedľajšie účinky:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

nevoľnosť (nauzea), nízka hladina horčička v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

znížený počet krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo krvných podliatin (malé purpurovočervené škvrny na koži alebo inom tkanive spôsobené krvácaním), vysoká hladina vápnika v krvi, bolesť hlavy.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):
zvýšená hodnota pH (narušená acidobázická rovnováha) v dôsledku nízkej hladiny chloridov v krvi, akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť).

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
Zápal slinných žliaz, rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), znížený počet (alebo dokonca nedostatok) buniek v krvi, vrátane zníženého počtu červených a bielych krviniek, závažné alergické reakcie (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia), zníženie alebo strata chuti do jedla, nepokoj, mierny závrat, rozmazané alebo žltkaste videnie, zhoršené videnie a bolesť oka (možné príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútnej krátkozrakosti alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), zápal krvných ciev (nekrotizujúca vaskulitída), zápal pankreasu, žalúdočné ťažkosti, zožltnutie pokožky alebo očí (žltacka), príznaky podobné lupusu (príznaky podobné ochoreniu nazývanému systémový lupus erythematosus, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo), poruchy kože ako zápal krvných ciev v koži, zvýšená citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka, začervenanie kože, pľuzgier na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (možné prejavy multiformného erytému), slabosť, zápal obličiek alebo narušená funkcia obličiek, glukóza v moči (glykozúria), horúčka, narušená rovnováha elektrolytov, vysoké hladiny cholesterolu v krvi, znížený objem krvi, zvýšené hladiny glukózy, ťažkosti s regulovaním hladiny glukózy v krvi/moči u pacientov s diagnózou cukrovky alebo tukov v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tolucombi

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tolucombi obsahuje:

- Liečivá sú telmisartan a hydrochlorotiazid.
Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú hydroxypropylcelulóza, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, manitol, meglumín, povidón (K30), červený oxid železitý (E172) - iba v 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg tabletách, koloidný oxid kremičitý, hydroxid sodný (E524), stearyl fumarát sodný, sorbitol (E420) a žltý oxid železitý (E172) - iba v 80 mg/25 mg tabletách. Pozri časť 2 „Tolucombi obsahuje mliečny

cukor (laktózu), sorbitol a sodík“.

Ako vyzerá Tolucombi a obsah balenia

40 mg/12,5 mg tablety: biele až takmer biele alebo bledo ružové na jednej strane a mramorovo ružové na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg tablety: biele až takmer biele alebo bledo ružové na jednej strane a mramorovo ružové na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 18 mm x 9 mm.

80 mg/25 mg tablety: biele až bledo žlté na jednej strane a mramorovo žlté na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 18 mm x 9 mm.

Blister (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 a 100 x 1 tableta v škatuľke.

Blister (OPA/Al/PE fólia s vysúšadlom//Al fólia): 14 x 1 a 98 x 1 tableta v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobcovia

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.