

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta

40 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta

80 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Egy 40 mg/12,5 mg-os tabletta 57 mg laktózt (monohidrát formájában) és 147,04 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

Egy 80 mg/12,5 mg-os tabletta 114 mg laktózt (monohidrát formájában) és 294,08 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta

Egyik oldalán fehér, csaknem fehér vagy rózsaszínes fehér, szemközti oldalán márványozott rózsaszín, kétrétegű, mindkét oldalán domború tabletta, mérete: 15 × 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta

Egyik oldalán fehér, csaknem fehér vagy rózsaszínes fehér, szemközti oldalán márványozott rózsaszín, kétrétegű, mindkét oldalán domború tabletta, mérete: 18 × 9 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hypertonia kezelése.

A Tolucombi állandó dózisösszetételű (40 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot, valamint 80 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmazó) kombinált készítmény felnőttek számára, melynek alkalmazása abban az esetben javallott, ha telmizartán-monoterápiával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az állandó dózisösszetételű kombinált készítményt azoknál a betegeknél kell alkalmazni, akiknek a vérnyomása telmizartánnal önmagában nem megfelelően beállított. Az állandó összetételű kombináció alkalmazása előtt ajánlott az összetevők dózisát külön-külön, egyénre szabottan beállítani. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni a monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására.

- Napi egy Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta adható, ha telmizartán 40 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.
- Napi egy Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta adható, ha telmizartán 80 mg tablettával nem normalizálható a beteg vérnyomása.

Idősek

Nem szükséges módosítani az adagolást idős betegeknek.

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, de ez nem utal a veseműködésre kifejtett mellékhatásokra, és dózismódosítás nem szükséges. A veseműködés rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd 4.4 pont). A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknek a hidroklorotiazid komponens miatt az állandó dózisösszetételű kombinált készítmény ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A telmizartán haemofiltrációval nem távolítható el a vérkeringésből, és nem dializálható.

Májkárosodás

Enyhe-közepesen súlyos májkárosodás esetén a Tolucombi-t körültekintően kell alkalmazni. Telmizartán esetében a napi dózis nem lehet több 40 mg-nál. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek az állandó dózisösszetételű kombinált készítmény ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A tiazid diuretikumokat májkárosodásban szenvedő betegek esetében körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Tolucombi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A Tolucombi alkalmazása nem javasolt gyermekeknek és serdülőknek.

Az alkalmazás módja

A Tolucombi tabletta naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit folyadékkal, egészben kell lenyelni. A Tolucombi étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid-származék).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Cholestasis és az epeutak elzáródásos rendellenességei.
- Súlyos májkárosodás.
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), anuria.
- Refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia.

A telmizartán/hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknek (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Az angiotenzin II (ATII)-receptor-blokkolóval történő kezelést a terhesség alatt nem szabad megkezdeni. Hacsak az ATII-receptor-blokkolóval történő kezelés folytatását nem tekintik

elengedhetetlennek, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-blokkoló szedését azonnal abba kell hagyni, és amennyiben szükséges, másik kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Májkárosodás

A telmizartán/hidroklorotiazid tablettát nem adható cholestasisban, epeúti elzáródásban, vagy súlyos májkárosodásban (lásd 4.3 pont), ugyanis a telmizartán javarészt az epével ürül ki a szervezetből. Ezeknél a betegeknél a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható.

Ezen kívül, a telmizartán/hidroklorotiazidot májkárosodásban, vagy progrediáló májbetegségben szenvedő betegeken körültekintően kell alkalmazni, mert ezekben az állapotokban a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyának kisebb megingásai is májcomát idézhetnek elő. Májkárosodásban nincsenek klinikai tapasztalatok a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazásával.

Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen működő vese artériájának szűkülete esetén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel végzett kezelés súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának fokozott kockázatával jár.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció

A telmizartán/hidroklorotiazidot súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont). Veseátültetéssel nemrégiben kezelt betegeknél nincsenek tapasztalatok a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazásával. Enyhe-közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedők telmizartán/hidroklorotiazid-kezelésével kevés a tapasztalat, ezért célszerű rendszeresen ellenőrizni a szérumban kálium-, kreatinin- és húgysavszintjét. Vesekárosodásban tiazid-diuretikumok adásakor azotaemia alakulhat ki.

A telmizartán haemofiltrációval nem távolítható el a vérkeringésből, és nem dializálható.

Volumen- és/vagy nátriumhiányos betegek

Tünetekkel járó hypotonia léphet fel – különösen a gyógyszer első dózisa után – azokban betegeknél, akiknél kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózisú diuretikum kezelés, sószegény diéta ill. hasmenés vagy hányás következtében. Ennek megfelelően, a Tolucombi adagolásának megkezdése előtt ezeket az állapotokat, különösen a volumen- és/vagy nátriumhiányt, korrigálni kell.

A hidroklorotiazid alkalmazásakor egyedi esetekben neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát figyeltek meg

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegeknél, akik értónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis szűkületét), az erre a rendszerre ható gyógyszerekkel végzett kezelés akut hypotoniával, hyperazotaemiával, oliguriával, vagy ritkán akut veseelégtelenséggel társult (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronismus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronismusban rendszerint hatástalanok, ezért nem ajánlott a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása.

Aorta- és mitralis stenosis, hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia

Más értágítókhöz hasonlóan, fokozott óvatosság ajánlott aortaszűkület vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia esetén.

Anyagcsere- és endokrin hatások

A tiazid-kezelés ronthatja a glükóz-toleranciát, míg a cukorbetegségeknél hypoglykaemia alakulhat ki telmizartán, és inzulin-, vagy antidiabetikus kezelés mellett. Ezért ezeknél a betegeknek megfontolandó a vércukorszint ellenőrzése; az inzulin, vagy az antidiabetikumok dózisának módosítására lehet szükség, ha ez javallott. A lappangó diabetes a tiazid-kezelés ideje alatt manifesztálódhat.

Tiazid-diuretikumok alkalmazása során a szérumban koleszterin- és trigliceridszintje emelkedik; mindazonáltal a gyógyszerben található, 12,5 mg-os dózissal kapcsolatosan alig, vagy egyáltalán nem észleltek ilyen hatást.

A tiazid-kezelés során hyperurikaemia, ill. köszvényes roham alakulhat ki.

Elektrolitegyensúly-zavar

Mint a diuretikummal kezelt betegeknek általában, megfelelő időközönként meg kell határozni a szérumban elektrolitok szintjét.

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid, felboríthatják a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyát (hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloraemiás alkalosis alakulhat ki). Ennek figyelmeztető jelei: szájszárazság, szomjúságérzés, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy -görcsök, izomgyengeség, alacsony vérnyomás, oliguria, tachycardia, gastrointestinalis zavarok, pl.hányinger, hányás (lásd 4.8 pont).

- Hypokalaemia

Noha a tiazid-diuretikumokkal végzett kezelés ideje alatt kialakulhat hypokalaemia, az egyidejűleg alkalmazott telmizartán csökkentheti a diuretikum okozta hypokalaemiát. Fokozott a hypokalaemia kockázata májcirrhosisban szenvedőknél, erős diuresis kialakulása esetén, elégtelen *per os* elektrolitbevitel esetén, továbbá egyidejű kortikoszteroid-, vagy adrenokortikotrop hormon (ACTH) kezelés esetén (lásd 4.5 pont).

- Hyperkalaemia

Ezzel ellentétben, a gyógyszer telmizartán komponense angiotenzin II (AT1)-receptorokat gátló hatásának köszönhetően hyperkalaemia fordulhat elő. Jóllehet a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása során nem észleltek klinikai szempontból számottevő hyperkalaemiát, a hyperkalaemia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a vesekárosodás és/vagy a szívelégtelenség, valamint a diabetes mellitus. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket, ill. káliumot tartalmazó sópótlókat óatosan kell adni telmizartán/hidroklorotiazidot szedő betegeknek (lásd 4.5 pont).

- Hypochloraemiás alkalosis

A klorid-hiány rendszerint csekély, általában nem szükséges korrigálni.

- Hypercalcaemia

A tiazidok csökkenthetik a vizelettel történő kalcium-ürítést, ill. a szérumban kalciumszintjének intermittáló és kismértékű emelkedését idézhetik elő, a kalcium-anyagcsere ismert rendellenességeinek fennállása nélkül. A kifejezett hypercalcaemia lappangó hyperparathyreosis jele lehet. A mellékpajzsmirigy-funkciós vizsgálatok elvégzése előtt fel kell függeszteni a tiazidok adását.

- Hypomagnesaemia

A tiazidok fokozzák a vizelettel történő magnézium-ürítést, emiatt hypomagnesaemia alakulhat ki (lásd 4.5 pont).

Laktóz, szorbit és nátrium

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablettát 147,04 mg szorbitot tartalmaz tablettánként, ami megfelel 5 mg/ttkg/napnak 58,8 kg testtömeg esetén. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit tartalmú készítmények vagy a szorbit táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

A Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablettát 294,08 mg szorbitot tartalmaz tablettánként, ami megfelel 5 mg/ttkg/napnak 58,8 kg testtömeg esetén. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit tartalmú készítmények vagy a szorbit táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását. Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő, 58,8 kg vagy kisebb testtömegű betegeknek ez a gyógyszer nem alkalmazható.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Etnikai különbségek

Egyéb angiotenzin II-receptor-blokkolókhöz képest, a telmizartán láthatóan kevésbé csökkenti a vérnyomást fekete bőrűeknél, mint nem fekete bőrű betegeknek. Ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete bőrű hipertóniás populációban gyakoribb az alacsony reninszint.

Ischaemiás szívbetegség

Miként más antihipertenzív szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

Általános

Túlérzékenységi reakció hidroklorotiaziddal szemben nem feltétlenül csak olyan betegeknek fordulhat elő, akiknek a kórelőzményében allergia, vagy asthma bronchiale szerepel, de nagyobb a valószínűsége ilyen kórelőzmény esetén. Tiazid-diuretikumokkal, beleértve hidroklorotiaziddal kezelt betegeknek systemás lupus erythematosus fellángolását vagy aktiválódását is észlelték.

Tiazid-diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid kapcsán fényérzékenységi reakciók eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Ha a kezelés alatt fényérzékenységi reakció jelentkezik, a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum ismételt adását szükségesnek ítélik, ajánlott a napnak vagy mesterséges UVA fénynek kitett bőrterületek védelme.

Choroideális effusio, akut myopia és szekunder zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami idioszinkráziás reakciót válthat ki, amely látótérkieséssel járó choroideális effusiót, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát eredményezhet. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés és a szemfájdalom akut megjelenése, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a mielőbbi abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás változatlanul magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban (lásd 4.8 pont). Az NMSC lehetséges mechanizmusa a hidroklorotiazid fotoszenzitivitást okozó hatása.

A hidroklorotiazidot szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizték bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény

és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a hidroklorotiazid használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percekben vagy órákon belül alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a Tolucombi adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominális fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a telmizartán kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Lítium

A szérumban lévő lítium koncentrációjának reverzibilis emelkedését, ill. toxicitásának fokozódását észlelték, ha lítiumot és angiotenzin-konvertáló enzim-gátlót együttesen adtak. Ritkán angiotenzin II-receptor-blokkolók (pl. telmizartán/hidroklorotiazid) adásakor is beszámoltak erről. Ezért lítium és telmizartán/hidroklorotiazid együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Ha elengedhetetlennek bizonyul ennek a kombinációnak az alkalmazása, akkor ennek ideje alatt a szérumban lévő lítiumszintjét gondosan monitorozni kell.

Káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. a káliumürítést fokozó egyéb diuretikumok, hashajtók, kortikoszteroidok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin-G-nátrium, szalicilsav és származékai).

Ilyen hatóanyagok és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Az említett gyógyszerek potenciórozhatják a hidroklorotiazid szérumban lévő káliumszintjét csökkentő hatását (lásd 4.4 pont).

Jódtartalmú kontrasztanyag-készítmények

Diuretikumok által okozott dehydratio esetén fokozott az akut funkcionális veseelégtelenség kockázata, különösen nagy dózisban adott jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazásakor. A jódtartalmú készítmény beadása előtt folyadékpótlásra van szükség.

Káliumszintet emelő és hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumot tartalmazó sópótlók, ciklosporin és egyéb gyógyszerek, mint heparin-nátrium)

Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Más, a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján, a felsorolt gyógyszerek emelhetik a szérumban lévő káliumszintjét, ezért együttes adásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek, melyek hatását a szérumban lévő káliumszint zavara befolyásolja

Rendszeresen ellenőrizni kell a káliumszintet és az EKG-t, ha a telmizartán/hidroklorotiazidot szérumban lévő káliumszint eltérést okozó gyógyszerekkel (pl. digitálisz glikozidok, antiarrhythmikumok), valamint a következő, *torsades de pointes* kamrai tachycardiát okozó gyógyszerekkel (köztük egyes antiarrhythmikus szerek) adják együtt, a hypokalaemia ugyanis *torsades de pointes* kialakulására hajlamosít:

- I a osztályú antiarhythmiás szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid);
- III osztályú antiarhythmiás szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid);
- egyes antipszichotikumok (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulprid, tiaprid, primozipid, haloperidol, droperidol);
- egyéb szerek (pl. bepridil, ciszaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolasztin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin iv.).

Digitálisz glikozidok

A tiazid okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegíti a digitálisz okozta szívritmuszavarok kialakulását (lásd 4.4 pont).

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49%) és a mélyponti koncentrációjának (20%) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

Egyéb vérnyomáscsökkentők

A telmizartán fokozhatja az egyidejűleg adott egyéb antihipertenzívumok vérnyomáscsökkentő hatását.

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotóniát, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Antidiabetikumok (orális készítmények és inzulin)

Az antidiabetikum adagolásának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4 pont).

Metformin

Körültekintően kell alkalmazni a metformint, a telmizartán/hidroklorotiazid által esetlegesen előidézett, funkcionális veseelégtelenség következtében kialakult laktacidosis kockázata miatt.

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták

A hidroklorotiazid felszívódása csökken anioncserélő gyanták jelenlétében.

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)

A NSAID-ok (pl. a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik a tiazid-diuretikumok vizelethajtó, natriureticus és vérnyomáscsökkentő hatását, és csökkenthetik az angiotenzin II-receptor-blokkolók antihipertenzív hatását.

Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl. dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor-blokkolók és ciklooxygenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció további hanyatlását, esetleg akut veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve az után, bizonyos időközönként.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttládása a ramipril és a ramiprilát AUC₀₋₂₄- és C_{max}-értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Presszoraminok (pl. noradrenalin)

A presszoraminok hatása csökkenhet.

Nem depolarizáló izomrelaxánsok (pl. tubokurarin)

A hidroklorotiazid potencírozhatja a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását.

Köszvény elleni szerek (pl. probenecid, szulfinpirazon és allopurinol)

A hidroklorotiazid hatására emelkedhet a szérumban a húgysavszintje, ezért az uricosuriás szerek adagolásának módosítása válhat szükségessé. Indokolt lehet a probenecid és a szulfinpirazon dózisának emelése. Tiazid egyidejű adása esetén fokozódhat az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata.

Kalciumsók

A tiazid-diuretikumok a kalciumürítés csökkentése révén emelhetik a szérumban a kalciumszintjét. Ha kalciumpótló készítmények vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-terápia) alkalmazása szükséges, monitorozni kell a szérumban a kalciumszintjét és a mért értékeknek megfelelően módosítani a dózisokat.

Béta-blokkolók és diazoxid

A tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid vércukorszint-emelő hatását.

Antikolinerg szerek (pl. atropin, biperidén)

A gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés ütemének csökkentése révén fokozhatják a tiazid diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin

A tiazidok növelhetik az amantadin mellékhatásainak kockázatát.

Citotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát)

A tiazidok a renális kiválasztás csökkentése révén fokozhatják a citotoxikus gyógyszerek myelosuppresszívhatását.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő, köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofén, amifosztin. Ezen kívül, az orthostaticus hypotoniát súlyosbíthatják: alkohol, barbiturátok, kábító fájdalomcsillapítók, illetve az antidepresszánsok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor-blokkolók alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor-blokkolók alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A telmizartán/hidroklorotiazid terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek megfelelő adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor-blokkolók alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetében is. Hacsak az angiotenzin-receptor-blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely esetében a terhesség alatti alkalmazás biztonságossága igazolt. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-blokkoló szedését azonnal abba kell hagyni, és amennyiben szükséges, másik kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor-blokkoló-kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor-blokkoló-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a

vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor-blokkolót szedett, hypotonia észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A hidroklorotiazid terhesség alatt, különösen az első trimeszterben történő alkalmazásával kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok. Az állatkísérletekből származó adatok nem elegendőek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján, alkalmazása a második, illetve a harmadik trimeszterben károsíthatja a foeto-placentaris perfúziót, valamint olyan foetalis és neonatalis hatásokat okozhat, mint az icterus, elektrolit-egyensúlyzavar, és thrombocytopenia. A hidroklorotiazidot nem szabad alkalmazni terhességi oedema, terhességi hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mert ez a plazmavolumen-csökkenés és a placentaris-hypoperfusio kockázatával járna, anélkül, hogy a betegség lefolyására kedvezően hatna.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható esszenciális hypertonia kezelésére várandós nőknél, azokat a ritka helyzeteket kivéve, amikor semmilyen más kezelés nem alkalmazható.

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a telmizartán/hidroklorotiazid szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása nem javasolt, és másik, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. A tiazidok nagy dózisban intenzív diurézist okoznak, ami gátolhatja az anyatej termelődését. A telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott. Ha a telmizartán/hidroklorotiazid szoptatás alatti alkalmazása feltétlenül szükséges, a dózist a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Nem végeztek humán termékenységi vizsgálatokat sem az állandó dózisösszetételű kombinációval, sem az egyes komponensekkel.

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a telmizartán és a hidroklorotiazid által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tolucombi befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Vérnyomáscsökkentők, például telmizartán/ hidroklorotiazid szedésekor esetenként szédülés, syncope vagy vertigoléphet fel.

Ha a beteg ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, kerülnie kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket, például a gépjárművezetést és a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a szédülés volt. A súlyos angiooedema a ritkán ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$) előforduló mellékhatások között szerepel.

A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága a telmizartán/hidroklorotiazidot szedők és a csak telmizartánnal kezelték közt hasonló volt az 1471 betegnél végzett, randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban, melyekben a betegek vagy telmizartánt és hidroklorotiazidot ($n = 835$), vagy csak telmizartánt kaptak ($n = 636$). A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott dózis nagyságától, vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A következő táblázat bemutatja az összes mellékhatást – szervrendszerek szerint csoportosítva, amelyeket klinikai vizsgálatokban észleltek, és a telmizartán + hidroklorotiazid kombinációjával kezelt betegekben a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő ($p \leq 0,05$). Azok a mellékhatások, amelyek a készítmény egyes összetevőinek külön-külön való adásakor felléptek, de a klinikai vizsgálatok során nem jelentkeztek, a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása során kialakulhatnak. Az egyes összetevőkkel kapcsolatban korábban jelentett mellékhatások a Tolucombi potenciális mellékhatásai lehetnek még akkor is, ha azokat nemfigyelték meg a készítmény klinikai vizsgálataiban.

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A placebokontrollos vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások táblázatos felsorolása (MedDRA)

MedDRA szervrendszer szerinti osztályozás	Mellékhatások	Gyakoriság		
		Telmizartán/ hidroklorotiazid	Telmizartán ^a	Hidroklorotiazid
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket is beleértve		ritka ²	
	Bronchitis	ritka		
	Pharyngitis	ritka		
	Sinusitis	ritka		
	Felső légúti fertőzések		nem gyakori	
	Húgyúti fertőzés		nem gyakori	
	Cystitis		nem gyakori	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem melanoma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)			nem ismert ²
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia		nem gyakori	
	Eosinophilia		ritka	
	Thrombocytopenia		ritka	ritka
	Thrombocytopeniás purpura			ritka
	Aplasticus anaemia			nem ismert
	Haemolyticus anaemia			nagyon ritka
	Csontvelő-elégtelenség			nagyon ritka
	Leukopenia			nagyon ritka
	Agranulocytosis			nagyon ritka

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció		ritka	
	Túlérzékenység		ritka	nagyon ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia	nem gyakori		nagyon gyakori
	Hyperuricaemia	ritka		gyakori
	Hyponatraemia	ritka	ritka	gyakori
	Hyperkalaemia		nem gyakori	
	Hypoglykaemia (cukorbetegéknél)		ritka	
	Hypomagnesaemia			gyakori
	Hypercalcaemia			ritka
	Hypochloraemiás alkalosis			nagyon ritka
	Csökkent étvágy			gyakori
	Hyperlipidaemia			nagyon gyakori
	Hyperglykaemia			ritka
	Diabetes mellitus nem megfelelő kontrollja			ritka
Pszichiátriai kórképek	Szorongás	nem gyakori	ritka	
	Depresszió	ritka	nem gyakori	ritka
	Insomnia	ritka	nem gyakori	
	Alvászavarok	ritka		ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	gyakori		ritka
	Syncope	nem gyakori	nem gyakori	
	Paraesthesia	nem gyakori		ritka
	Aluszékonyság		ritka	
	Fejfájás			ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Látászavarok	ritka	ritka	ritka
	Homályos látás	ritka		
	Akut zárt zugú glaucoma			nem ismert
	Choroidealis effusio			nem ismert
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Vertigo	nem gyakori	nem gyakori	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	nem gyakori	ritka	
	Arrythmiák	nem gyakori		ritka
	Bradycardia		nem gyakori	
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia	nem gyakori	nem gyakori	
	Orthostaticus hypotonia	nem gyakori	nem gyakori	gyakori
	Necrotizáló vasculitis			nagyon ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	nem gyakori	nem gyakori	
	Respirációs distressz	ritka		nagyon ritka
	Pneumonitis	ritka		nagyon ritka
	Pulmonalis oedema	ritka		nagyon ritka

	Köhögés		nem gyakori	
	Intersticiális tüdőbetegség		nagyon ritka ^{1,2}	
	Akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont)			nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	nem gyakori	nem gyakori	gyakori
	Szájszárazság	nem gyakori	ritka	
	Flatulentia	nem gyakori	nem gyakori	
	Hasi fájdalom	ritka	nem gyakori	
	Székrekedés	ritka		ritka
	Emésztési zavar	ritka	nem gyakori	
	Hányás	ritka	nem gyakori	gyakori
	Gastritis	ritka		
	Hasi diszkomfortérzés		ritka	ritka
	Hányinger			gyakori
	Hasnyálmirigy-gyulladás			nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Kóros májfunkciós értékek/májbetegség	ritka ²	ritka ²	
	Sárgaság			ritka
	Cholestasis			ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Angiooedema (halálos kimenetelű eseteket is beleértve)	ritka	ritka	
	Erythema	ritka	ritka	
	Pruritus	ritka	nem gyakori	
	Bőrkiütés	ritka	nem gyakori	gyakori
	Hyperhidrosis	ritka	nem gyakori	
	Urticaria	ritka	ritka	gyakori
	Eczema		ritka	
	Gyógyszer okozta kiütés		ritka	
	Toxikus bőrkiütés		ritka	
	Lupusszerű tünetegyüttes			nagyon ritka
	Fényérzékenységi reakciók			ritka
	Toxikus epidermalis necrolysis			nagyon ritka
	Erythema multiforme			nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás	nem gyakori	nem gyakori	
	Izomgörcsök (izomgörcs a lábszárban)	nem gyakori	nem gyakori	nem ismert
	Myalgia	nem gyakori	nem gyakori	
	Arthralgia	ritka	ritka	
	Végtagfájdalom	ritka	ritka	

	(fájdalom a lábszársban)			
	Ínfájdalom (íngyulladászerű tünetek)		ritka	
	Szisztémás lupus erythematosus	ritka ¹		nagyon ritka
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vesekárosodás		nem gyakori	nem ismert
	Akut veseelégtelenség		nem gyakori	nem gyakori
	Glucosuria			ritka
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Erectilis dysfunctio	nem gyakori		gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Mellkasi fájdalom	nem gyakori	nem gyakori	
	Influenzaszerű tünetek	ritka	ritka	
	Fájdalom	ritka		
	Asthenia (gyengeség)		nem gyakori	nem ismert
	Láz			nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett húgysavszint a vérben	nem gyakori	ritka	
	Emelkedett kreatininszint a vérben	ritka	nem gyakori	
	Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben	ritka	ritka	
	Emelkedett májenzimszint	ritka	ritka	
	Csökkent haemoglobinszint		ritka	

¹ A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján.

² A további információkat lásd az alább olvasható alpontokban.

^a A placebokontrollos klinikai vizsgálatok során a mellékhatások összesített gyakorisága általánosságban hasonló volt a telmizartánnal kezelt betegeknek (41,4%) és a placebokezelésben részesülő betegeknek (43,9%). A fent felsorolt mellékhatások az ez idáig elvégzett klinikai vizsgálatok telmizartánnal kezelt hypertoniás résztvevőinél vagy 50 éves, illetve annál idősebb, a cardiovascularis események kialakulásának magas kockázatával rendelkező résztvevőinél jelentkeztek.

A kiválasztott mellékhatások leírása:

Kóros májfunkciós értékek/májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknek fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknek gyakrabban jelentkeznek.

Sepsis

A PRoFESS vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben interstitialis tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

Intestinalis angiooedema

Egyes esetekben intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkoló alkalmazását követően (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A telmizartán túlادagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Nem ismert, hogy a hemodialízis milyen mértékben képes a hidroklorotiazidot eltávolítani.

Tünetek

A telmizartán túlادagolása után leginkább hypotonia és tachycardia kialakulása várható, azonban bradycardiáról, szédülésről, hányásról, emelkedett szérum kreatininszintről és akut veseelégtelenségről is beszámoltak. A hidroklorotiazid-túlادagolás erőteljes diuresis kiváltásával elektrolit-hiányt (hypokalaemiát, hypochloraemiát) és hypovolaemiát idéz elő. A túlادagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg adott digitálisz glikozidok, ill. bizonyos antiarrhythmiaszerek okozta szívritmuszavarokat.

Kezelés

A telmizartán haemofiltrációval nem távolítható el a vérkeringésből, és nem dializálható. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés a bevétel óta eltelt idő hosszától és a tünetek súlyosságától függ. Javasolt a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásának bizonyulhat túlادagolás kezelésekor az aktív szén is. A szérum elektrolit- és a kreatinin szintjét sűrűn kell ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors, intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámias tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotenzin II-receptor-blokkolók (ARB-k) és diuretikumok, ATC kód: C09DA07

A Tolucombi az angiotenzin II-receptor-blokkoló telmizartán és a tiazid-diuretikum hidroklorotiazid kombinációja. Ezen összetevők kombinációjának additív vérnyomáscsökkentő hatása van, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint a komponensek önmagukban. A Tolucombi naponta egyszer adva a teljes terápiás dózistartományban hatékonyan és kíméletesen csökkenti a vérnyomást.

Hatásmechanizmus

A telmizartán szájon át adható, hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT₁)-receptor-blokkoló. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT₁-receptor altípusról. Nem fejt ki semmilyen részleges

agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂- vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, amelynek aszintjét a telmizartán emeli, előidézhetti-e hiperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma reninaktivitását, és nem blokkolja az ionszotornákat. Nem gátolja a bradikinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradikinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza. Egészséges önkénteseknél 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is mérhető.

A hidroklorotiazid tiazid-típusú diuretikum. A tiazid-típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok az elektrolit-reabszorpció renális tubularis mechanizmusára hatnak, közvetlenül és hozzávetőleg azonos mértékben fokozva a nátrium- és a kloridürítést. A hidroklorotiazid vizelethajtó hatása révén csökkenti a plazmatérfogatot és fokozza a plazma reninaktivitást, valamint az aldoszteron-kiválasztást. Ennek következtében nő a vizelettel ürülő kálium és bikarbonát mennyisége, és csökken a szérum káliumszint. A telmizartán egyidejű alkalmazása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – ellensúlyozhatja ezeknek a vizelethajtóknak a káliumürítést fokozó hatását. A hidroklorotiazid mellett a diuresis 2 órán belül jelentkezik, a maximális hatás kb. 4 óra múlva következik be, és kb. 6-12 órán keresztül megmarad.

Farmakodinámiás hatások

Esszenciális hypertonia kezelése

A telmizartán első dózisának hatása fokozatosan, 3 óra alatt alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 hetes kezelés után éri el a maximumát, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad. Az ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján, a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítették a maximális hatás időpontjában, ill. közvetlenül a következő dózis adása előtt végzett mérések, amelyek során a maradék-csúcskoncentrációk aránya egyenletesen 80% felett maradt 40 mg-os, ill. 80 mg-os telmizartán dózisok alkalmazása után, a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Hypertoniás betegeknél a telmizartán a systolés és a diastolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületszortokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

A telmizartán alkalmazásának hirtelen abbahagyása után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel rebound vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegeknél, mint azoknál, akiknek ACE-inhibitor adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két antihipertenzív kezelést hasonlították össze.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Cardiovascularis prevenció

Az ONTARGET (ONGOing Telmizartán Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vizsgálatban a telmizartán, a ramipril valamint a telmizartán és ramipril kombinációjának 25 620, olyan 55 évnél idősebb beteg cardiovascularis kimenetélére kifejtett hatását hasonlították össze, akiknek az anamnézisében koszorúér-betegség, stroke, TIA, perifériás érbetegség vagy szervkárosodással (pl. retinopathiával, balkamra hipertrofiával, makro- vagy mikroalbuminuriával) járó II-es típusú diabetes mellitus szerepelt, ami a cardiovascularis események szempontjából rizikópopuláció.

A betegek véletlen besorolás alapján kerültek a következő három csoport valamelyikébe: 80 mg telmizartán (n = 8542), 10 mg ramipril (n = 8576), vagy 80 mg telmizartán és 10 mg ramipril

kombinációja (n = 8502), és a betegeket átlagosan 4,5 évig követték.

A telmizartán a ramiprilhez hasonló hatást mutatott a cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke és pangásos szívelégtelenség miatti kórházi kezelés elsődleges összetett végpontjának csökkentésében. Az elsődleges végpont incidenciája hasonló volt a telmizartán- (16,7%) és a ramipril- (16,5%) csoportokban. A relatív hazard a telmizartán esetén a ramiprilhez képest 1,01 volt (97,5%-os CI 0,93-1,10, p (non-inferioritás) = 0,0019 1,13-as határnál). Az összmortalitás a telmizartánnal kezelt betegeknél 11,6%, a ramiprillal kezeltéknél 11,8% volt.

A telmizartán a ramiprilhez hasonlóan hatékony volt a következő, előre meghatározott másodlagos végpontok esetében: cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke [0,99 (97,5%-os CI 0,90 – 1,08, p (non-inferiority) = 0,0004)], ezek voltak a ramipril hatását a placebóval szemben vizsgáló HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) referencia vizsgálat elsődleges végpontjai.

A TRANSCEND vizsgálatban ACE-inhibitorral szemben intoleráns, egyébként az ONTARGET vizsgálat beválasztási kritériumainak megfelelő betegeket randomizáltak, akik a standard kezeléssel felül 80 mg telmizartánt (n = 2954) vagy placebót (n = 2972) kaptak. A követés átlagos időtartama 4 év és 8 hónap volt. Nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke vagy kórházi kezelést igénylő pangásos szívelégtelenség) incidenciájában (15,7% a telmizartán, és 17,0% a placebo csoportban, relatív hazard 0,92 (95%-os CI 0,81-1,05, p=0,22)). A telmizartán a placebohoz képest előnyösebbnek bizonyult a cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke előre meghatározott másodlagos összetett végpontja szempontjából [0,87 (95%-os CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. A cardiovascularis mortalitásra kifejtett előnyös hatásra vonatkozó bizonyítékot nem találtak (relatív hazard 1,03, 95%-os CI 0,85 – 1,24).

A köhögés és az angiooedema ritkábban jelentkezett a telmizartánnal kezelt, mint a ramiprillel kezelt betegek esetében, míg hypotonia a telmizartán esetében jelentkezett gyakrabban.

A telmizartán és a ramipril kombinációja nem volt előnyösebb az önmagában alkalmazott ramiprinnél vagy telmizartánnál. A cardiovascularis mortalitás és az összmortalitás számszerűleg gyakoribb volt a kombináció esetén. Ezen kívül lényegesen nagyobb gyakorisággal fordult elő hyperkalaemia, veseelégtelenség, hypotonia és syncope a kombinációs karon. Ezért a telmizartán és ramipril kombinációja nem javasolt ebben a populációban.

A PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) vizsgálatban a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegeknél a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg a telmizartán esetében, a placebohoz képest (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95%-os megbízhatósági intervallum, 1,00 – 2,06)]. A fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebót szedőkhöz képest (0,16%) nagyobb volt telmizartánt szedő betegeknél (0,33%) [RR 2,07 (95%-os megbízhatósági intervallum, 1,14 – 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

Két nagy, randomizált, kontroll vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II-receptor-blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeknél végezték, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség, vagy szervkárosodással járó II-es típusú diabetes mellitus szerepelt. További információért lásd még a „Cardiovascularis prevenció” pontban szereplő információkat. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy cardiovascularis kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hyperkalaemia, akut vesekárosodás és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és

angiotenzin II-receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem alkalmazhatók.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II-receptor-blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve cardiovascularis betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A cardiovascularis eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban.

Epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatai alapján, a hosszú távú hidroklorotiazid-kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

A fixdózisú kombinációban alkalmazott telmizartán/hidroklorotiazid-kezelés mortalitásra és szív-érrendszeri morbiditásra kifejtett hatásai egyelőre nem ismertek.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollesoportokkal. A magas hidroklorotiazid használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95%-os CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95%-os CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a hidroklorotiazid közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollesoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95%-os CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a telmizartán/hidroklorotiazidot tartalmazó referencia gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől hypertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Úgy tűnik, hogy egészséges önkéntesekben a hidroklorotiazid és a telmizartán együttdadása egyik összetevő farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Telmizartán: szájon át alkalmazva, a telmizartán plazmaszintje 0,5–1,5 órával a bevétel után éri el a csúcserőértékét. Abszolút biohasznosulása 40 mg-os dózis adása után 42%, 160 mg adása után 58%. A táplálék kismértékben csökkenti a telmizartán biohasznosulását, 40 mg-os tabletta adása után kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis után kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC). A gyógyszer bevétele után 3 órával már nincs különbség az éhgyomorral, ill. az étkezés közben alkalmazott telmizartán plazmakoncentrációja között. Az AUC kismértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatását. Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

Hidroklorotiazid: a fix dózisú kombinált készítményt *per os* alkalmazva kb. 1–3 óra múlva mérhető a hidroklorotiazid csúcskoncentrációja. A kumulatív renális kiválasztás alapján, a hidroklorotiazid

biohasznosulása kb. 60%-os.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (> 99,5%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az alfa-1-savas glikoproteinhez. A látszólagos eloszlási térfogat hozzávetőleg 500 liter, ami további szöveti kötődést jelez.

A hidroklorotiazid 64%-a kötődik plazmafehérjékhez; a látszólagos eloszlási térfogat $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotranszformáció

A telmizartán glükuronid-konjugációval metabolizálódik, egy farmakológiailag inaktív acilglükuroniddá. Embernél az anyavegyület glükuronidja a telmizartán egyetlen azonosított metabolitja. ^{14}C -izotóppal jelzett telmizartán egyszeri dózisának adása utána a plazmában mért radioaktivitás kb. 11%-a származik a glükuronidtól. A telmizartán metabolizmusában nem vesznek részt a citokróm P450 izoenzimek.

A hidroklorotiazid embernél nem metabolizálódik.

Elimináció

Telmizartán: az intravénásan, vagy szájon át adott, ^{14}C -izotóppal jelzett telmizartán dózis túlnyomó része (> 97%) az epébe választódott ki és a széklettel ürült. A vizeletben csupán nyomokban volt kimutatható. A *per os* alkalmazott telmizartán teljes plazma-clearance-e > 1500 ml/perc. A terminális eliminációs felezési idő >20 óra volt.

A hidroklorotiazid szinte teljes mennyisége változatlan formában ürül a vizelettel. A *per os* dózis kb. 60%-a 48 órán belül kiürül a szervezetből. A renális clearance kb. 250-300 ml/perc. A hidroklorotiazid terminális eliminációs felezési ideje 10-15 óra.

Linearitás/nonlinearitás

Telmizartán: a *per os* alkalmazott telmizartán farmakokinetikája a 20-160 mg-os dózistartományban nem lineáris, a dózis növelésével az arányosnál nagyobb mértékben emelkedik a plazmakoncentráció (a $C_{\max}$ és az AUC). Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

A hidroklorotiazid farmakokinetikája lineáris.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Idősek

A telmizartán farmakokinetikában nincs eltérés az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Nem

A telmizartán plazmaszintje nőknél 2-3-szor magasabb, mint férfiaknál. Ennek ellenére, a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy nőkben kifejezettebb lenne a vérnyomáscsökkentő hatás, ill. gyakrabban jelentkezne orthostaticus hypotonia. Az adagolás módosítására nincs szükség. A hidroklorotiazid plazmakoncentrációja nőknél magasabb volt, mint férfiaknál; ennek azonban klinikai szempontból nem tulajdonítanak jelentőséget.

Vesekárosodás

Alacsonyabb plazmakoncentrációt figyeltek meg dialízisben részesülő, veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A telmizartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez a veseelégtelenségben szenvedő alanyoknál, és nem távolítható el dialízissel. Az eliminációs felezési idő nem változik vesekárosodásban. A veseműködés romlása esetén csökken a hidroklorotiazid eliminációjának sebessége. Egy klinikai vizsgálatban átlagosan 90 ml/perc kreatinin-clearance esetén a betegeknél a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje megnőtt. Funkcionálisan anephriás betegeknél kb. 34 óra az eliminációs felezési idő.

Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májkárosodás esetén közel 100%-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása. Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok során, amikor telmizartánt és hidroklorotiazidot együtt adtak normotenzios patkányoknak és kutyáknak, a klinikai terápiás tartománynak megfelelő dózisokban, nem észleltek új hatásokat azokon kívül, melyek a kombináció tagjainak monoterápiás alkalmazása kapcsán már ismertek voltak. A toxikológiai leletek a klinikai terápiás alkalmazás szempontjából valószínűleg lényegtelenek.

A toxikus jelenségek, amelyek az angiotenzin-konvertáló-enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor-blokkolókkal végzett preklinikai vizsgálatokból is ismertek, a következők voltak: a vörösvértest jellemzők (vörösvértestszám, haemoglobin szint és haematokrit érték) csökkenése, a vese haemodinamikai paramétereinek változása (a karbamidnitrogén- és a kreatinin szint emelkedése), a plazma reninaktivitás fokozódása, a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiája/hyperplasiája, továbbá gyomornyálkahártya-károsodás. A gyomor-elváltozások fiziológiás só-oldat *per os* adásával és az állatok csoportos elhelyezésével megelőzhetők, vagy legalábbis mérsékelhetők voltak. Kutyában a vesetubulusok kítágulását és atrophiját figyelték meg. Feltételezik, hogy ezek a változások a telmizartán farmakológiai aktivitására vezethetők vissza.

Nem figyeltek meg a telmizartánnál a hímek és a nőstények termékenységre gyakorolt hatást.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított. Mindazonáltal, a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett hatást, pl. alacsonyabb testsúlyt és késleltetett szemnyitást.

A telmizartán *in vitro* kísérletekben nem mutatott mutagén vagy releváns clastogén aktivitást, és patkányban, valamint egérben nem volt kimutatható karcinogén hatása. A hidroklorotiaziddal végzett kísérletek ellentmondó eredményeket hoztak a genotoxikus, ill. rákkeltő hatás tekintetében, néhány kísérleti modellben.

A telmizartán/hidroklorotiazid foetotoxikus potenciálját illetően lásd 4.6 pont.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hidroxipropil-cellulóz
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
mannitol
meglumin
povidon (K30)
vörös vas-oxid (E172)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-hidroxid (E524)
nátrium-sztearil-fumarát
szorbit (E420)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 3 év

Buboréksomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborécsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 vagy 100×1 tabletta, dobozban.

Buborécsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 14×1 vagy 98×1 tabletta, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta

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 tabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. március 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Egy tabletta 114 mg laktózt (monohidrát formájában) és 294,08 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Egyik oldalán fehér-sárgásfehér ellenoldali lapján márványozott sárga, kétrétegű, mindkét oldalán domború tabletta, mérete: 18 × 9 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hypertonia kezelése.

A Tolucombi állandó dózisösszetételű (80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmazó) kombinált készítmény felnőttek számára, melynek alkalmazása abban az esetben javallott, ha a Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmizartán/12,5 mg hidroklorotiazid) tablettával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása, vagy ha a felnőtt állapota korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az állandó dózisösszetételű kombinált készítményt azoknál a betegeknél kell alkalmazni, akiknek a vérnyomása telmizartánnal önmagában nem megfelelően beállított. Az állandó összetételű kombináció alkalmazása előtt ajánlott az összetevők dózisát külön-külön, egyénre szabottan beállítani. Ha klinikailag indokolt, közvetlenül át lehet térni a monoterápiáról az állandó kombináció alkalmazására.

- A napi egy Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta akkor adható, ha a Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablettával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása, vagy ha a beteg állapota korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott.

A Tolucombi 40 mg/12,5 mg-os és 80 mg/12,5 mg-os dóziserősségben is rendelkezésre áll.

Idősek

Nem szükséges módosítani az adagolást idős betegeknél.

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, de ez nem utalt a veseműködésre kifejtett mellékhatásokra, és dózismódosítás nem szükséges. A veseműködés rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd 4.4 pont). A súlyos vesekárosodásban

(kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél a hidroklorotiazid komponens miatt az állandó dózisösszetételű kombinált készítmény ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A telmizartán haemofiltrációval nem távolítható el a vérkeringésből, és nem dializálható.

Májkárosodás

Enyhe-közepesen súlyos májkárosodás esetén a Tolucombi-t körültekintően kell alkalmazni. Telmizartán esetében a napi adag nem lehet több 40 mg-nál. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az állandó dózisösszetételű kombinált készítmény ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A tiazid diuretikumokat májkárosodásban szenvedő betegek esetében körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Tolucombi hatásosságát és biztonságosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A Tolucombi alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és serdülőknél.

Az alkalmazás módja

A Tolucombi tabletta naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit folyadékkal, egészben kell lenyelni. A Tolucombi étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamid-származék).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Cholestasis és az epeutak elzáródásos rendellenességei.
- Súlyos májkárosodás.
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), anuria.
- Refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia.

A telmizartán/hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Az angiotenzin II (ATII)-receptor-blokkolóval történő kezelést a terhesség alatt nem szabad megkezdeni. Hacsak az ATII-receptor-blokkolóval történő kezelés folytatását nem tekintik elengedhetetlennek, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-blokkoló szedését azonnal abba kell hagyni, és amennyiben szükséges, másik kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Májkárosodás

A telmizartán/hidroklorotiazid tabletta nem adható cholestasisban, epeúti elzáródásban, vagy súlyos májelégtelenségben (lásd 4.3 pont), ugyanis a telmizartán javarészt az epével ürül ki a szervezetből. Ezeknél a betegeknél a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható.

Ezen kívül, a telmizartán/hidroklorotiazidot májkárosodásban vagy progrediáló májbetegségben szenvedő betegeken körültekintően kell alkalmazni, mert ezekben az állapotokban a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyának kisebb megingásai is májcomát idézhetnek elő. Májkárosodásban nincsenek klinikai tapasztalatok a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazásával.

Renovascularis hypertonia

Kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen működő vese artériájának szűkülete esetén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel végzett kezelés súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának fokozott kockázatával jár.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció

A telmizartán/hidroklorotiazidot súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont). Veseátültetéssel nemrégiben kezelt betegeknél nincsenek tapasztalatok a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazásával. Enyhe-közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedők telmizartán/hidroklorotiazid-kezelésével kevés a tapasztalat, ezért célszerű rendszeresen ellenőrizni a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszintjét. Vesekárosodásban tiazid-diuretikumok adásakor azotaemia alakulhat ki.

A telmizartán haemofiltrációval nem távolítható el a vérkeringésből, és nem dializálható.

Volumen- és/vagy nátriumhiányos betegek

Tünetekkel járó hypotonia léphet fel – különösen a gyógyszer első dózisa után – azokban a betegeknél, akiknél kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózisú diuretikum kezelés, sószegény diéta, ill. hasmenés vagy hányás következtében. Ennek megfelelően, a telmizartán/hidroklorotiazid adagolásának megkezdése előtt ezeket az állapotokat, különösen a volumen- és/vagy nátriumhiányt korrigálni kell.

A hidroklorotiazid alkalmazásakor egyedi esetekben neurológiai tünetekkel (hányinger, progresszív dezorientáció, apathia) járó hyponatraemiát figyeltek meg.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hypotonia, hyperkalaemia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegeknél, akiknek az értónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis szűkületét), az erre a rendszerre ható gyógyszerekkel végzett kezelés akut hypotoniával, hyperazotaemiával, oliguriával, vagy ritkán akut veseelégtelenséggel társult (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronizmus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronizmusban rendszerint hatástalanok, ezért nem ajánlott a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása.

Aorta- és mitralis stenosis, hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia

Más értágítókhoz hasonlóan, fokozott óvatosság ajánlott aortaszűkület vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia esetén.

Anyagcsere- és endokrin hatások

A tiazid-kezelés ronthatja a glükóz-toleranciát, míg a cukorbetegeknél hypoglykaemia alakulhat ki telmizartán, és inzulin-, vagy antidiabetikus kezelés mellett. Ezért ezeknél a betegeknél megfontolandó a vércukorszint ellenőrzése; az inzulin, vagy az antidiabetikumok dózisának módosítására lehet szükség, ha ez javallott. A lappangó diabetes a tiazid-kezelés ideje alatt manifesztálódhat.

Tiazid-diuretikumok alkalmazása során a szérum koleszterin- és trigliceridszintje emelkedik, mindazonáltal a gyógyszerben található, 12,5 mg-os dózissal kapcsolatosan alig vagy egyáltalán nem észleltek ilyen hatást.

A tiazid-kezelés során hyperurikaemia, ill. köszvényes roham alakulhat ki.

Elektrolitegyensúly-zavar

Mint a diuretikummal kezelt betegeknél általában, megfelelő időközönként meg kell határozni a szérum elektrolitok szintjét.

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid, felboríthatják a folyadék- és elektrolit-háztartás egyensúlyát (hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloraeiás alkalosis alakulhat ki). Ennek figyelmeztető jelei: szájszárazság, szomjúságérzés, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy -görcsök, izomgyengeség, alacsony vérnyomás, oliguria, tachycardia, gastrointestinalis zavarok, pl.hányinger, hányás (lásd 4.8 pont).

- Hypokalaemia

Noha a tiazid-diuretikumokkal végzett kezelés ideje alatt kialakulhat hypokalaemia, az egyidejűleg alkalmazott telmizartán csökkentheti a diuretikum okozta hypokalaemiát. Fokozott a hypokalaemia kockázata májcirrhosisban szenvedőknél, erős diuresis kialakulása esetén, elégtelen *per os* elektrolitbevitel esetén, továbbá egyidejű kortikoszteroid-, vagy adrenokortikotróp hormon (ACTH) kezelés esetén (lásd 4.5 pont).

- Hyperkalaemia

Ezzel ellentétben, a gyógyszer telmizartán komponense angiotenzin II (AT₁)-receptorokat gátló hatásának köszönhetően hyperkalaemia fordulhat elő. Jóllehet a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása során nem észleltek klinikai szempontból számottevő hyperkalaemiát, a hyperkalaemia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a vesekárosodás és/vagy a szívelégtelenség, valamint a diabetes mellitus. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótló készítményeket, ill. káliumot tartalmazó sópótlókat óvatosan kell adni telmizartán/hidroklorotiazidot szedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

- Hypochloraeiás alkalosis

A klorid-hiány rendszerint csekély, általában nem szükséges korrigálni.

- Hypercalcaemia

A tiazidok csökkenthetik a vizelettel történő kalcium-ürítést, ill. a szérum kalciumszintjének intermittáló és kismértékű emelkedését idézhetik elő, a kalcium-anyagcsere ismert rendellenességeinek fennállása nélkül. A kifejezett hypercalcaemia lappangó hyperparathyreosis jele lehet. A mellékpajzsmirigy-funkciós vizsgálatok elvégzése előtt fel kell függeszteni a tiazidok adását.

- Hypomagnesaemia

A tiazidok fokozzák a vizelettel történő magnézium-ürítést, emiatt hypomagnesaemia alakulhat ki (lásd 4.5 pont).

Laktóz, szorbit és nátrium

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer 294,08 mg szorbitot tartalmaz tablettánként, ami megfelel 5 mg/ttkg/napnak 58,8 kg testtömeg esetén. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit tartalmú készítmények vagy a szorbit táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását. Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő, 58,8 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Etnikai különbségek

Egyéb angiotenzin II-receptor-blokkolókhöz képest a telmizartán láthatóan kevésbé csökkenti a

vérnyomást fekete bőrűeknél, mint nem fekete bőrű betegeknek. Ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete bőrű hypertóniás populációban gyakoribb az alacsony reninszint.

Ischaemiás szívbetegség

Miként más antihipertenzív szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

Általános

Túlérzékenységi reakció hidroklorotiaziddal szemben nem feltétlenül csak olyan betegeknek fordulhat elő, akiknek a kórelőzményében allergia vagy asthma bronchiale szerepel, de nagyobb a valószínűsége ilyen kórelőzmény esetén. Tiazid-diuretikumokkal, beleértve hidroklorotiaziddal kezelt betegeknek systemás lupus erythematosus fellángolását vagy aktiválódását is észlelték.

Tiazid-diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid kapcsán fényérzékenységi reakciók eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Ha a kezelés alatt fényérzékenységi reakció jelentkezik, a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum ismételt adását szükségesnek ítélik, ajánlott a napnak vagy mesterséges UVA fénynek kitett bőrterületek védelme.

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder, zárt zugú glaucoma

A hidroklorotiazid egy szulfonamid, ami idioszinkráziás reakciót válthat ki, amely látótérkieséssel járó choroideális effusiót, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát eredményezhet. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés és a szemfájdalom akut megjelenése, és ezek jellemző módon a kezelés megkezdése után órákon - heteken belül jelentkeznek. A kezeltlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a hidroklorotiazid adásának a mielőbbi abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás változatlanul magas marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia.

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban (lásd 4.8 pont). Az NMSC lehetséges mechanizmusa a hidroklorotiazid fotoszenzitivitást okozó hatása.

A hidroklorotiazidot szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizték bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknek, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a hidroklorotiazid használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percekben vagy órákon belül alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a Tolucombi adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknek, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknek abdominális fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor blokkolóval végzett kezelés leállítása után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a telmizartán kezelést le kell állítani, és a

beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Lítium

A szérumból lítium koncentrációjának reverzibilis emelkedését, ill. toxicitásának fokozódását észlelték, ha lítiumot és angiotenzin-konvertáló enzim-gátlót együttesen adtak. Ritkán angiotenzin II-receptor-blokkolók (pl. telmizartán/hidroklorotiazid) adásakor is beszámoltak erről. Ezért lítium és telmizartán/hidroklorotiazid együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Ha elengedhetetlennek bizonyul ennek a kombinációnak az alkalmazása, akkor ennek ideje alatt a szérumból lítiumszintjét gondosan monitorozni kell.

Káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. a káliumürítést fokozó egyéb diuretikumok, hashajtók, kortikoszteroidok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin-G-nátrium, szalicilsav és származékai).

Ilyen hatóanyagok és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Az említett gyógyszerek potenciórozhatják a hidroklorotiazid szérumból káliumszintjét csökkentő hatását (lásd 4.4 pont).

Jódtartalmú kontrasztanyag-készítmények

Diuretikumok által okozott dehydratio esetén fokozott az akut funkcionális veseelégtelenség kockázata, különösen nagy dózisban adott jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazásakor. A jódtartalmú készítmény beadása előtt folyadékpótlásra van szükség.

Káliumszintet emelő és hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótló készítmények, káliumot tartalmazó sópótlók, ciklosporin és egyéb gyógyszerek, mint heparin-nátrium)

Ilyen gyógyszerek és hidroklorotiazid-telmizartán kombináció egyidejű alkalmazásakor ajánlatos ellenőrizni a plazma káliumszintjét. Más, a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok alapján, a felsorolt gyógyszerek emelhetik a szérumból káliumszintjét, ezért együttes adásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek, melyek hatását a szérumból káliumszint zavara befolyásolja

Rendszeresen ellenőrizni kell a káliumszintet és az EKG-t, ha a telmizartánt/hidroklorotiazidot a szérumból kálium szint eltérését okozó gyógyszerekkel (pl. digitálisz glikozidok, antiarrhythmikumok), valamint a következő, *torsades de pointes* kamrai tachycardiát okozó gyógyszerekkel (köztük egyes antiarrhythmiaszerek) adják együtt, a hypokalaemia ugyanis *torsades de pointes* kialakulására hajlamosít:

- I. osztályú antiarrhythmiaszerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid);
- III. osztályú antiarrhythmiaszerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid);
- egyes antipszichotikumok (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin, trifluorazazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulprid, tiaprid, primozid, haloperidol, droperidol);
- egyéb szerek (pl. bepridil, ciszaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolasztin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin iv.).

Digitálisz glikozidok

A tiazid okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegíti a digitálisz okozta szívritmuszavarok kialakulását (lásd 4.4 pont).

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49%) és a mélyponti koncentrációjának (20%) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

Egyéb vérnyomáscsökkentők

A telmizartán fokozhatja az egyidejűleg adott egyéb antihipertenzívumok vérnyomáscsökkentő

hatását.

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II-receptor-blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hypotóniát, hyperkalaemiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Antidiabetikumok (orális készítmények és inzulin)

Az antidiabetikum adagolásának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4 pont).

Metformin

Körültekintően kell alkalmazni a metformint, a hidroklorotiazid által esetlegesen előidézett, funkcionális veseelégtelenség következtében kialakult laktacidosis kockázata miatt.

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták

A hidroklorotiazid felszívódása csökken anioncserélő gyanták jelenlétében.

Nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)

A NSAID-ok (pl. a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik a tiazid-diuretikumok vizelethajtó, natriureticus és vérnyomáscsökkentő hatását, és csökkenthetik az angiotenzin II-receptor-blokkolók antihipertenzív hatását.

Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl. dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II-receptor-blokkolók és ciklooxygenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció további hanyatlását, esetleg akut veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis.

Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkció ellenőrzése az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve az után, bizonyos időközönként.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24} - és C_{max} -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Presszoraminok (pl. noradrenalin)

A presszoraminok hatása csökkenhet.

Nemdepolarizáló izomrelaxánsok (pl. tubokurarin)

A hidroklorotiazid potencírozhatja a nemdepolarizáló izomrelaxánsok hatását.

Köszvény elleni szerek (pl. probenecid, szulfinpirazon és allopurinol)

A hidroklorotiazid hatására emelkedhet a szérum húgysavszintje, ezért az uricosuriás szerek adagolásának módosítása válhat szükségessé. Indokolt lehet a probenecid és a szulfinpirazon dózisának emelése. Tiazid egyidejű adása esetén fokozódhat az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata.

Kalciumsók

A tiazid-diuretikumok a kalciumürítés csökkentése révén emelhetik a szérum kalciumszintjét. Ha kalciumpótló készítmények vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-terápia) alkalmazása szükséges, monitorozni kell a szérum kalciumszintjét és a mért értékeknek megfelelően módosítani a dózisokat.

Béta-blokkolók és diazoxid

A tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid vércukorszint-emelő hatását.

Antikolinerg szerek (pl. atropin, biperidén)

A gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés ütemének csökkentése révén fokozhatják a tiazid diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin

A tiazidok növelhetik az amantadin mellékhatásainak kockázatát.

Citotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát)

A tiazidok a renális kiválasztás csökkentése révén fokozhatják a citotoxikus gyógyszerek myeloszuppresszívhatását.

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő, köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofén, amifosztin. Ezenkívül, az orthostaticus hypotóniát súlyosbíthatják: alkohol, barbiturátok, kábító fájdalomcsillapítók illetve az antidepresszánsok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor-blokkolók alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor-blokkolók alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A telmizartán/hidroklorotiazid terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek megfelelő adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kismértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor-blokkolók alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetében is. Hacsak az angiotenzin-receptor-blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, amely esetében a terhesség alatti alkalmazás biztonságossága igazolt. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor-blokkoló szedését azonnal abba kell hagyni, és amennyiben szükséges, másik kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor-blokkoló-kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor-blokkoló-expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor-blokkolót szedett, hypotonia észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A hidroklorotiazid terhesség alatt, különösen az első trimeszterben történő alkalmazásával kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok. Az állatkísérletekből származó adatok nem elegendőek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján, alkalmazása a második, illetve a harmadik trimeszterben károsíthatja a foeto-placentaris perfúziót, valamint olyan foetalis és neonatalis hatásokat okozhat, mint az icterus, elektrolit-egyensúlyzavar, és thrombocytopenia.

A hidroklorotiazidot nem szabad alkalmazni terhességi oedema, terhességi hypertonia vagy preeclampsia kezelésére, mert ez a plazmavolumen-csökkenés és a placentaris-hypoperfusio kockázatával járna, anélkül, hogy a betegség lefolyására kedvezően hatna.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható esszenciális hypertonia kezelésére várandós nőknél, azokat a ritka helyzeteket kivéve, amikor semmilyen más kezelés nem alkalmazható.

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a telmizartán/hidroklorotiazid szoptatás alatt történő

alkalmazására vonatkozóan, a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása nem javasolt, és másik, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. A tiazidok nagy dózisban intenzív diurézist okoznak, ami gátolhatja az anyatej termelődését. A telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott. Ha a telmizartán/hidroklorotiazid szoptatás alatti alkalmazása feltétlenül szükséges, a dózist a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Nem végeztek humán termékenységi vizsgálatokat sem az állandó dózisösszetételű kombinációval, sem az egyes komponensekkel.

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a telmizartán és a hidroklorotiazid által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tolucombi befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Vérnyomáscsökkentők, például telmizartán/hidroklorotiazid szedésekor esetenként szédülés, syncope vagy vertigo léphet fel.

Ha a beteg ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, kerülnie kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket, például a gépjárművezetést és a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a szédülés volt. A súlyos angiooedema a ritkán ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) előforduló mellékhatások között szerepel.

A mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága és megoszlása a telmizartán/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg-ot szedők, és a telmizartán/hidroklorotiazid 80 mg/12,5 mg tablettával kezelt közt hasonló volt. A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott dózis nagyságától, vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A következő táblázat bemutatja az összes mellékhatást – szervrendszerek szerint csoportosítva, amelyeket klinikai vizsgálatokban észleltek, és a telmizartán + hidroklorotiazid kombinációjával kezelt betegeknél a placebo-csoporthoz képest gyakrabban fordultak elő ($p \leq 0,05$). Azok a mellékhatások, amelyek a készítmény egyes összetevőinek külön-külön való adásakor felléptek, de a klinikai vizsgálatok során nem jelentkeztek, a telmizartán/hidroklorotiazid alkalmazása során kialakulhatnak.

Az egyes összetevőkkel kapcsolatban korábban jelentett mellékhatások a Tolucombi potenciális mellékhatásai lehetnek még akkor is, ha azokat nem figyelték meg a készítmény klinikai vizsgálataiban.

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A placebokontrollos vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások táblázatos felsorolása (MedDRA)

MedDRA szervrendszer szerinti osztályozás	Mellékhatások	Gyakoriság		
		Telmizartán/ hidroklorotiazid	Telmizartán ^a	Hidroklorotiazid
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket is beleértve		ritka ²	
	Bronchitis	ritka		
	Pharyngitis	ritka		
	Sinusitis	ritka		
	Felső légúti fertőzések		nem gyakori	
	Húgyúti fertőzés		nem gyakori	
	Cystitis		nem gyakori	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem melanoma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)			nem ismert ²
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia		nem gyakori	
	Eosinophilia		ritka	
	Thrombocytopenia		ritka	ritka
	Thrombocytopeniás purpura			ritka
	Aplasticus anaemia			nem ismert
	Haemolyticus anaemia			nagyon ritka
	Csontvelő-elégtelenség			nagyon ritka
	Leukopenia			nagyon ritka
	Agranulocytosis			nagyon ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció		ritka	
	Túlérzékenység		ritka	nagyon ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia	nem gyakori		nagyon gyakori
	Hyperuricaemia	ritka		gyakori
	Hyponatraemia	ritka	ritka	gyakori
	Hyperkalaemia		nem gyakori	
	Hypoglykaemia (cukorbetegknél)		ritka	
	Hypomagnesaemia			gyakori
	Hypercalcaemia			ritka
	Hypochloraemiás alkalosis			nagyon ritka
	Csökkent étvágy			gyakori
	Hyperlipidaemia			nagyon gyakori
	Hyperglykaemia			ritka

	Diabetes mellitus nem megfelelő kontrollja			ritka
Pszichiátriai kórképek	Szorongás	nem gyakori	ritka	
	Depresszió	ritka	nem gyakori	ritka
	Insomnia	ritka	nem gyakori	
	Alvászavarok	ritka		ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	gyakori		ritka
	Syncope	nem gyakori	nem gyakori	
	Paraesthesia	nem gyakori		ritka
	Aluszékonyság		ritka	
	Fejfájás			ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Látászavarok	ritka	ritka	ritka
	Homályos látás	ritka		
	Akut zárt zugú glaucoma			nem ismert
	Choroidealis effusio			nem ismert
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Vertigo	nem gyakori	nem gyakori	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	nem gyakori	ritka	
	Arrythmiák	nem gyakori		ritka
	Bradycardia		nem gyakori	
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia	nem gyakori	nem gyakori	
	Orthostaticus hypotonia	nem gyakori	nem gyakori	gyakori
	Necrotizáló vasculitis			nagyon ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	nem gyakori	nem gyakori	
	Respirációs distressz	ritka		nagyon ritka
	Pneumonitis	ritka		nagyon ritka
	Pulmonalis oedema	ritka		nagyon ritka
	Köhögés		nem gyakori	
	Interstitialis tüdőbetegség		nagyon ritka ^{1,2}	
	Akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont)			nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	nem gyakori	nem gyakori	gyakori
	Szájszárazság	nem gyakori	ritka	
	Flatulentia	nem gyakori	nem gyakori	
	Hasi fájdalom	ritka	nem gyakori	
	Székrekedés	ritka		ritka
	Emésztési zavar	ritka	nem gyakori	
	Hányás	ritka	nem gyakori	gyakori
	Gastritis	ritka		
	Hasi		ritka	ritka

	diszkomfortérzés			
	Hányinger			gyakori
	Hasnyálmirigy-gyulladás			nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Kóros májfunkciós értékek/májbetegség	ritka ²	ritka ²	
	Sárgaság			ritka
	Cholestasis			ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Angioedema (halálos kimenetelű eseteket is beleértve)	ritka	ritka	
	Erythema	ritka	ritka	
	Pruritus	ritka	nem gyakori	
	Bőrkiütés	ritka	nem gyakori	gyakori
	Hyperhidrosis	ritka	nem gyakori	
	Urticaria	ritka	ritka	gyakori
	Eczema		ritka	
	Gyógyszer okozta kiütés		ritka	
	Toxikus bőrkiütés		ritka	
	Lupuszerű tünetegyüttes			nagyon ritka
	Fényérzékenységi reakciók			ritka
	Toxikus epidermalis necrolysis			nagyon ritka
	Erythema multiforme			nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás	nem gyakori	nem gyakori	
	Izomgörcsök (izomgörcs a lábszárban)	nem gyakori	nem gyakori	nem ismert
	Myalgia	nem gyakori	nem gyakori	
	Arthralgia	ritka	ritka	
	Végtagfájdalom (fájdalom a lábszárban)	ritka	ritka	
	Ínfájdalom (íngyulladászerű tünetek)		ritka	
	Szisztémás lupus erythematosus	ritka ¹		nagyon ritka
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vesekárosodás		nem gyakori	nem ismert
	Akut veseelégtelenség		nem gyakori	nem gyakori
	Glucosuria			ritka
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Erectilis dysfunctio	nem gyakori		gyakori

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Mellkasi fájdalom	nem gyakori	nem gyakori	
	Influenzaszerű tünetek	ritka	ritka	
	Fájdalom	ritka		
	Asthenia (gyengeség)		nem gyakori	nem ismert
	Láz			nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett húgysavszint a vérben	nem gyakori	ritka	
	Emelkedett kreatininszint a vérben	ritka	nem gyakori	
	Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben	ritka	ritka	
	Emelkedett májenzimszint	ritka	ritka	
	Csökkent haemoglobinszint		ritka	

¹ A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján.

² A további információkat lásd az alább olvasható alpontokban.

^a A placebokontrollos klinikai vizsgálatok során a mellékhatások összesített gyakorisága általánosságban hasonló volt a telmizartánnal kezelt betegeknek (41,4%) és a placebokezelésben részesülő betegeknek (43,9%). A fent felsorolt mellékhatások az ezidáig elvégzett klinikai vizsgálatok telmizartánnal kezelt hypertóniás résztvevőinél vagy 50 éves, illetve annál idősebb, a cardiovascularis események kialakulásának magas kockázatával rendelkező résztvevőinél jelentkeztek.

A kiválasztott mellékhatások leírása:

Kóros májfunkciós értékek/májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték/májbetegség legtöbbször japán betegeknek fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknek gyakrabban jelentkeznek.

Sepsis

A PROFESS vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalt követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben interstitialis tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

Intestinalis angioedema

Egyes esetekben intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkoló alkalmazását követően (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a

hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A telmizartán túladagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre. Nem ismert, hogy a hemodialízis milyen mértékben képes a hidroklorotiazidot eltávolítani.

Tünetek

A telmizartán túladagolása után leginkább hypotonia és tachycardia kialakulása várható, azonban bradycardiáról, szédülésről, hányásról, emelkedett szérum kreatininszintről és akut veseelégtelenségről is beszámoltak. A hidroklorotiazid-túladagolás erőteljes diuresis kiváltásával elektrolit-hiányt (hypokalaemiát, hypochloraemiát) és hypovolaemiát idéz elő. A túladagolás leggyakoribb tünete a hányinger és az aluszékonyság. A hypokalaemia izomgörcsöket okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg adott digitálisz glikozidok, ill. bizonyos antiarrhythmias szerek okozta szívritmuszavarokat.

Kezelés

A telmizartán haemofiltrációval nem távolítható el a vérkeringésből és nem dializálható. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés a bevétele óta eltelt idő hosszától és a tünetek súlyosságától függ. Javasolt a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásúnak bizonyulhat túladagolás kezelésekor az aktív szén is. A szérum elektrolit- és a kreatinin szintjét sűrűn kell ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors, intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotenzin II-blokkolók (ARB-k) és diuretikumok, ATC kód: C09DA07.

A Tolucombi az angiotenzin II-receptor-blokkoló telmizartán és a tiazid-diuretikum hidroklorotiazid kombinációja. Ezen összetevők kombinációjának additív vérnyomáscsökkentő hatása van, nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint a komponensek önmagukban. A Tolucombi naponta egyszer adva a teljes terápiás dózistartományban hatékonyan és kíméletesen csökkenti a vérnyomást.

Hatásmechanizmus

A telmizartán szájon át adható, hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT₁)-receptor-blokkoló. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT₁-receptor altípusáról. Nem fejt ki semmilyen részleges agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂- vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT-receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, amelynek aszintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e hyperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma reninaktivitását, és nem blokkolja az ionszűrőjét. Nem gátolja a bradikinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradikinin-közvetítette mellékhatásokat potenciálozza.

Egészséges önkénteseknél 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is mérhető.

A hidroklorotiazid tiazid-típusú diuretikum. A tiazid-típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok az elektrolit-reabszorpció renalis tubularis mechanizmusára hatnak, közvetlenül és hozzávetőleg azonos mértékben fokozva a nátrium- és a kloridürítést. A hidroklorotiazid vizelethajtó hatása révén csökkenti a plazmatérfogatot és fokozza a plazma reninaktivitást, valamint az aldoszteron-kiválasztást. Ennek következtében nő a vizelettel ürülő kálium és bikarbonát mennyisége, és csökken a szérum káliumszint. A telmizartán egyidejű alkalmazása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – ellensúlyozhatja

ezeknek a vizelethajtóknak a káliumürítést fokozó hatását. A hidroklorotiazid mellett a diuresis 2 órán belül jelentkezik, kb. 4 óra múlva következik be, és kb. 6-12 órán keresztül megmarad.

Farmakodinámiás hatások

Esszenciális hypertonia kezelése

A telmizartán első dózisának hatása fokozatosan, 3 óra alatt alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 hetes kezelés után éri el a maximumát, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad. Az ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján, a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítették a maximális hatás időpontjában, ill. közvetlenül a következő dózis adása előtt végzett mérések, amelyek során a maradék-csúcskoncentrációk aránya egyenletesen 80% felett maradt 40 mg-os, ill. 80 mg-os telmizartán dózisok alkalmazása után, a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Hypertoniás betegeknél a telmizartán a systolés és a diastolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihipertenzívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

Egy, a 80 mg/12,5 mg kombinációra nem reagáló betegek bevonásával végzett, kettős-vak, kontrollos (n=687 betegszám mellett a hatásosságot értékelő) klinikai vizsgálat során, a 80 mg/25 mg-os kombinációval végzett kezelés során a folytatólagos, 80 mg/12,5 mg-os kombinációs kezeléshez képest további, 2,7 Hgmm szisztolés/1,6 Hgmm diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg (a különbség az alapértékhez képest mutatózó, helyesbített, átlagos változásokban jelentkezett). Egy, a 80 mg/25 mg-os kombinációval végzett követéses vizsgálatban további vérnyomáscsökkenést észleltek (összesítve 11,5 Hgmm szisztolés/9,9 Hgmm diasztolés vérnyomás csökkenéssel).

Két hasonló, egyaránt 8 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat eredményeit 160 mg valzartán/25 mg hidroklorotiazid kombinációval összehasonlítva (n=2121 beteget a hatásosság szempontjából vizsgálva), az összesített elemzés szerint, a 80 mg telmizartán/25 mg hidroklorotiazid kombináció vérnyomáscsökkentő hatása szignifikánsan, 2,2 Hgmm/1,2 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) – nagyobb volt (a különbség az alapértékhez képest mutatózó, helyesbített, átlagos változásokban jelentkezett).

A telmizartán alkalmazásának hirtelen abbahagyása után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel rebound vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegeknél, mint azoknál, akiknek ACE-inhibítort adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két antihipertenzív kezelést hasonlították össze.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Cardiovascularis prevenció

Az ONTARGET (Ongoing Telmizartán Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vizsgálatban a telmizartán, a ramipril valamint a telmizartán és ramipril kombinációjának 25 620, olyan 55 évnél idősebb beteg cardiovascularis kimenetélére kifejtett hatását hasonlították össze, akiknek az anamnézisében koszorúér-betegség, stroke, TIA, perifériás érbetegség vagy szervkárosodással (pl. retinopathiával, balkamra hipertrofiával, makro- vagy mikroalbuminuriával) járó II-es típusú diabetes mellitus szerepelt, ami a cardiovascularis események szempontjából rizikópopuláció.

A betegek véletlen besorolás alapján kerültek a következő három csoport valamelyikébe: 80 mg telmizartán (n = 8542), 10 mg ramipril (n = 8576), vagy 80 mg telmizartán és 10 mg ramipril kombinációja (n = 8502), és a betegeket átlagosan 4,5 évig követték.

A telmizartán a ramiprilhez hasonló hatást mutatott a cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke és pangásos szívelégtelenség miatti kórházi kezelés

elsődleges összetett végpontjának csökkentésében. Az elsődleges végpont incidenciája hasonló volt a telmizartán (16,7%) és a ramipril (16,5%) csoportokban. A relatív hazard a telmizartán esetén a ramiprilhez képest 1,01 volt (97,5%-os CI 0,93-1,10, p (non-inferioritás) = 0,0019 1,13-as határnál). Az összmortalitás a telmizartánnal kezelt betegeknél 11,6%, a ramiprillal kezeltéknél 11,8% volt.

A telmizartán a ramiprilhez hasonlóan hatékony volt a következő, előre meghatározott másodlagos végpontok esetében: cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke [0,99 (97,5%-os CI 0,90 – 1,08, p (non-inferiority) = 0,0004)], ezek voltak a ramipril hatását a placebóval szemben vizsgáló HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) referencia vizsgálat elsődleges végpontjai.

A TRANSCEND vizsgálatban ACE-inhibitorral szemben intoleráns, egyébként az ONTARGET vizsgálat beválasztási kritériumainak megfelelő betegeket randomizáltak, akik a standard kezelésem felül 80 mg telmizartánt (n = 2954) vagy placebót (n = 2972) kaptak. A követés átlagos időtartama 4 év és 8 hónap volt. Nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke vagy kórházi kezelést igénylő pangásos szívelégtelenség) incidenciájában (15,7% a telmizartán, és 17,0% a placebo csoportban, relatív hazard 0,92 (95%-os CI 0,81-1,05, p=0,22)). A telmizartán a placebohoz képest előnyösebbnek bizonyult a cardiovascularis halálozás, nem fatális myocardialis infarctus és nem fatális stroke előre meghatározott másodlagos összetett végpontja szempontjából [0,87 (95%-os CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. A cardiovascularis mortalitásra kifejtett előnyös hatásra vonatkozó bizonyítékot nem találtak (relatív hazard 1,03, 95%-os CI 0,85 – 1,24).

A köhögés és az angioedema ritkábban jelentkezett a telmizartánnal kezelt, mint a ramiprillel kezelt betegek esetében, míg hypotonia a telmizartán esetében jelentkezett gyakrabban.

A telmizartán és a ramipril kombinációja nem volt előnyösebb az önmagában alkalmazott ramiprinnél vagy telmizartánnál. A cardiovascularis mortalitás és az összmortalitás számszerűleg gyakoribb volt a kombináció esetén. Ezen kívül lényegesen nagyobb gyakorisággal fordult elő hyperkalaemia, veseelégtelenség, hypotonia és syncope a kombinációs karon. Ezért a telmizartán és ramipril kombinációja nem javasolt ebben a populációban.

A PROfESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegeknél a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95%-os megbízhatósági intervallum, 1,00 – 2,06)]. A fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebót szedőkhöz képest (0,16%) a telmizartánt szedő betegeknél növekedett (0,33%) [RR 2,07 (95%-os megbízhatósági intervallum, 1,14 – 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

Két nagy, randomizált, kontroll vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II-receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeknél végezték, akiknek a kórtörténetében cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség, vagy szervkárosodással járó II-es típusú diabetes mellitus szerepelt. További információért lásd még a „Cardiovascularis prevenció” pontban szereplő információkat. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II-es típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy cardiovascularis kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető volt a hyperkalaemia, akut vesekárosodás és/vagy hypotonia kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor-blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók egyidejűleg diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem alkalmazhatók.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease

Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II-es típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve cardiovascularis betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A cardiovascularis eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások, illetve súlyos mellékhatások (hyperkalaemia, hypotonia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban.

Epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatai alapján a hosszú távú hidroklorotiazid-kezelés mérsékli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.

A fix dózisú kombinációban alkalmazott telmizartán/hidroklorotiazid-kezelés mortalitásra és szív-érrendszeri morbiditásra kifejtett hatásai egyelőre nem ismertek.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC)

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollesoportokkal. A magas hidroklorotiazid használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95%-os CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95%-os CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a hidroklorotiazid közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollesoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95%-os CI: 1,7-2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0-4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7-10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a telmizartán/hidroklorotiazidot tartalmazó referencia gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől hipertóniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Úgy tűnik, hogy egészséges önkéntesekben a hidroklorotiazid és a telmizartán együttadása egyik összetevő farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Telmizartán: szájon át alkalmazva, a telmizartán plazmaszintje 0,5-1,5 órával a bevétel után éri el a csúcserőértékét. Abszolút biohasznosulása 40 mg-os dózis adása után 42%, 160 mg adása után 58%. A táplálék kismértékben csökkenti a telmizartán biohasznosulását, 40 mg-os tabletta adása után kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis után kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC). A gyógyszer bevétele után 3 órával már nincs különbség az éhgyomorral, ill. az étkezés közben alkalmazott telmizartán plazmakoncentrációja között. Az AUC kismértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán terápiás hatását. Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

Hidroklorotiazid: a fix dózisú kombinált készítményt *per os* alkalmazva kb. 1-3 óra múlva mérhető a hidroklorotiazid csúskoncentrációja. A kumulatív renális kiválasztás alapján, a hidroklorotiazid biohasznosulása kb. 60%-os.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (> 99,5%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az alfa-1-savas glikoproteinhez. A látszólagos eloszlási térfogat hozzávetőleg 500 liter, ami további szöveti kötődést jelez.

A hidroklorotiazid 64%-a kötődik plazmafehérjékhez; a látszólagos eloszlási térfogat $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotranszformáció

A telmizartán glükuronid-konjugációval metabolizálódik, egy farmakológiailag inaktív acilglükuroniddá. Embernél az anyavegyület glükuronidja a telmizartán egyetlen azonosított metabolitja. ^{14}C -izotóppal jelzett telmizartán egyszeri dózisának adása utána a plazmában mért radioaktivitás kb. 11%-a származik a glükuronidtól. A telmizartán metabolizmusában nem vesznek részt a citokróm P450 izoenzimek.

A hidroklorotiazid embarnél nem metabolizálódik.

Elimináció

Telmizartán: az intravénásan, vagy szájon át adott, ^{14}C -izotóppal jelzett telmizartán dózis túlnyomó része (>97%) az epébe választódott ki és a széklettel ürült. A vizeletben csupán nyomokban volt kimutatható. A *per os* alkalmazott telmizartán teljes plazma-clearance-e > 1500 ml/perc. A terminális eliminációs felezési idő > 20 óra volt.

A hidroklorotiazid szinte teljes mennyisége változatlan formában ürül a vizelettel. A *per os* dózis kb. 60%-a 48 órán belül kiürül a szervezetből. A renális clearance kb. 250-300 ml/perc. A hidroklorotiazid terminális eliminációs felezési ideje 10-15 óra.

Linearitás/nonlinearitás

Telmizartán: a *per os* alkalmazott telmizartán farmakokinetikája a 20-160 mg-os dózistartományban nem lineáris, a dózis növelésével az arányosnál nagyobb mértékben emelkedik a plazmakoncentráció (a $C_{\max}$ és az AUC). Ismételt adagolás esetén a telmizartán nem kumulálódik számottevően a plazmában.

A hidroklorotiazid farmakokinetikája lineáris.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Idősek

A telmizartán farmakokinetikájában nincs eltérés az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Nem

A telmizartán plazmaszintje nőknél 2-3-szor magasabb, mint férfiaknál. Ennek ellenére, a klinikai vizsgálatok során nem észlelték, hogy nőknél kifejezettebb lenne a vérnyomáscsökkentő hatás, ill. gyakrabban jelentkezne orthostaticus hypotonia. Az adagolás módosítására nincs szükség. A hidroklorotiazid plazmakoncentrációja nőknél inkább magasabb volt, mint férfiaknál; ennek azonban klinikai szempontból nem tulajdonítanak jelentőséget.

Vesekárosodás

Alacsonyabb plazmakoncentrációt figyeltek meg dialízisben részesülő, veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A telmizartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez a veseelégtelenségben szenvedő alanyoknál, és nem távolítható el dialízissel. Az eliminációs felezési idő nem változik vesekárosodásban. A veseműködés romlása esetén csökken a hidroklorotiazid eliminációjának sebessége. Egy klinikai vizsgálatban átlagosan 90 ml/perc kreatinin-clearance esetén a betegeknél a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje megnőtt. Funkcionálisan anephriás betegeknél kb. 34 óra az eliminációs felezési idő.

Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májkárosodás esetén közel 100%-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása. Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A 80 mg/25 mg állandó dózisösszetételű kombinációra további preklinikai gyógyszerbiztonságossági vizsgálatokat nem végeztek.

A korábbi, preklinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok során, amikor telmizartánt és hidroklorotiazidot

együtt adtak normotenzív patkányoknak és kutyáknak, a klinikai terápiás tartománynak megfelelő dózisokban, nem észleltek új hatásokat azokon kívül, melyek a kombináció tagjainak monoterápiás alkalmazása kapcsán már ismertek voltak. A toxikológiai leletek a klinikai terápiás alkalmazás szempontjából valószínűleg lényegtelenek.

A toxikus jelenségek, amelyek az angiotenzin-konvertáló-enzim-gátlókkal és angiotenzin II-receptor-blokkolókkal végzett preklinikai vizsgálatokból is ismertek, a következők voltak: a vörösvértest jellemzők (vörösvértestszám, haemoglobin szint és haematokrit érték) csökkenése, a vese haemodinamikai paramétereinek változása (a karbamidnitrogén- és a kreatinin szint emelkedése), a plazma reninaktivitás fokozódása, a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiája/hyperplasiája, továbbá gyomornyálkahártya-károsodás. A gyomor-elváltozások fiziológias só-oldat *per os* adásával és az állatok csoportos elhelyezésével megelőzhetők, vagy legalábbis mérsékelhetők voltak. Kutyában a vesetubulusok kítágulását és atrophiáját figyelték meg. Feltételezik, hogy ezek a változások a telmizartán farmakológiai aktivitására vezethetők vissza. Nem figyelték meg a telmizartánnál a hímek és a nőtények termékenységre gyakorolt hatást.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított. Mindazonáltal, a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett hatást, pl. alacsonyabb testsúlyt és késleltetett szemnyitást.

A telmizartán *in vitro* kísérletekben nem mutatott mutagén vagy releváns clastogén aktivitást, és patkányban, valamint egérben nem volt kimutatható karcinogén hatása. A hidroklorotiaziddal végzett kísérletek ellentmondó eredményeket hoztak a genotoxikus, ill. rákkeltő hatás tekintetében, néhány kísérleti modellben.

A telmizartán/hidroklorotiazid foetotoxikus potenciálját illetően lásd 4.6 pont.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hidroxipropil-cellulóz
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
mannitol
meglumin
povidon (K30)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-hidroxid (E524)
nátrium-sztearil-fumarát
szorbit (E420)
sárga vasoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 3 év

Buboréksomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborécsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 vagy 100×1 tabletta, dobozban.

Buborécsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 14×1 vagy 98×1 tabletta, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. március 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

Frissített kockázatkezelési tervet a CHMP által megállapított határidőre kell benyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia)

14 × 1 tabletta
28 × 1 tabletta
30 × 1 tabletta
56 × 1 tabletta
60 × 1 tabletta
84 × 1 tabletta
90 × 1 tabletta
98 × 1 tabletta
100 × 1 tabletta

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia)

14 × 1 tabletta
98 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Csak a 7 tablettát tartalmazó buboréksomagoláson:

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia)

14 × 1 tabletta
28 × 1 tabletta
30 × 1 tabletta
56 × 1 tabletta
60 × 1 tabletta
84 × 1 tabletta
90 × 1 tabletta
98 × 1 tabletta
100 × 1 tabletta

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia)

14 × 1 tabletta
98 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Csak a 7 tablettát tartalmazó buboréksomagoláson:

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot (E420) és laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta.

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia)

14 × 1 tabletta
28 × 1 tabletta
30 × 1 tabletta
56 × 1 tabletta
60 × 1 tabletta
84 × 1 tabletta
90 × 1 tabletta
98 × 1 tabletta
100 × 1 tabletta

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia)

14 × 1 tabletta
98 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta
telmizartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Csak a 7 tablettát tartalmazó buborékcsoomagoláson:

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta

telmizartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolucombi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tolucombi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tolucombi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tolucombi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolucombi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tolucombi két hatóanyag, a telmizartán és a hidroklorotiazid kombinációja egy tablettában. Mindkét hatóanyag segít a magas vérnyomás csökkentésében.

- A telmizartán az angiotenzin II-receptor-blokkolóknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Az angiotenzin II az Ön szervezetében termelődő olyan anyag, mely a vérerek összehúzódását idézi elő, és ezzel növeli a vérnyomást. A telmizartán gátolja az angiotenzin II hatását, így az erek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.
- A hidroklorotiazid a tiazid típusú vízhajtók csoportjába tartozik, amelyek növelik a termelődő vizelet mennyiségét, és ez a vérnyomás csökkenéséhez vezet.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, károsíthatja az ereket számos szervben, ami némely esetben szívrohamot, szívelégtelenséget vagy veseelégtelenséget, sztrókot (agyi érkatasztrófa) vagy vakságot idézhet elő. A magas vérnyomás általában nem okoz tüneteket a károsodások jelentkezése előtt. Ezért fontos a rendszeres vérnyomás-ellenőrzés, hogy meggyőződjünk arról, hogy a normál tartományban van.

A Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) a magas vérnyomás-betegség (esszenciális hipertónia) kezelésére szolgál azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomását az önmagában adott telmizartán nem normalizálta.

A Tolucombi (80 mg/25 mg) a magas vérnyomás-betegség (esszenciális hipertónia) kezelésére használatos olyan felnőtteknél, akik vérnyomása Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmizartán/12,5 mg hidroklorotiazid) tablettával nem állítható be megfelelően, vagy akik vérnyomása stabilizálódott korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett.

2. Tudnivalók a Tolucombi szedése előtt

Ne szedje a Tolucombi-t

- ha allergiás a telmizartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha allergiás a hidroklorotiazidra vagy bármilyen szulfonamid-származékot tartalmazó gyógyszerre;
- ha több mint 3 hónapos terhes (a terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a Tolucombi alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet);
- ha súlyos májbetegsége, például epe pangása vagy epeúti elzáródása van (vagyis ha akadályozott az epe ürülése a májból és az epehólyagból), vagy egyéb súlyos májbetegsége van;
- ha súlyos vesebetegségben szenved vagy naponta 100 ml-nél kevesebb vizet ürít (anuria);
- ha kezelőorvosa megállapította, hogy vérében alacsony a káliumszint vagy magas a kalciumszint, amely kezelésre nem javul;
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése, és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez a Tolucombi szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tolucombi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő betegségek bármelyikében szenved, vagy szenvedett korábban:

- alacsony vérnyomás (hipotónia), ami előfordulhat kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése), vízhajtókezelés következtében kialakult sóhiány, sószegény diéta, hasmenés, hányás vagy hemofiltráció esetén;
- vesebetegség vagy veseátültetés;
- vese artéria szűkület (egyik vagy mindkét vesében);
- májbetegség;
- szívbetegség;
- cukorbetegség;
- köszvény;
- emelkedett aldoszteronszint (különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával együtt járó vízviisszatartás és sóviisszatartás a szervezetben);
- szisztémás lupusz eritematózus (úgynevezett „lupusz” vagy „SLE”), olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet;
- a hidroklorotiazid hatóanyag szokatlan reakciót okozhat, ami látásromlást és szemfájdalmat eredményez. Ezek a tünetek a szem érhártyáján belüli folyadékfelhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembelnyomás emelkedésére utalhatnak és a Tolucombi bevitelét követően órákon vagy heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül maradandó látásvesztéshez vezethet.
- ha volt már bőrrákja, vagy ha a kezelés során váratlan bőrelváltozást tapasztal. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy adaggal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól Tolucombi szedése alatt.

A Tolucombi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (például kálium) a vérben. Lásd még a „Ne szedje a Tolucombi-t” pontban szereplő információkat.

- ha digoxint szed.
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha a Tolucombi bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Tolucombi alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Tolucombi alkalmazását.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. A Tolucombi szedése nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni ha több mint 3 hónapos terhes, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban szedik (lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).

A hidroklorotiazid-kezelés elektrolitegyensúly-zavart okozhat a szervezetben. Ennek a folyadék- vagy elektrolitegyensúly-zavarnak jellemző tünetei a szájszárazság, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcs, hányinger, hányás, izomfáradás és kórosan szapora szívverés (100/perc feletti pulzus). Ha ezek bármelyikét észleli, forduljon orvoshoz.

Arról is feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha azt tapasztalja, hogy a bőre fokozottan érzékeny a napfényre, ami a napégés szokásosnál jóval gyorsabban megjelenő tüneteiként jelentkezik (például bőre vörös lesz, viszket, duzzadt, és felhólyagosodik).

Műtét vagy altatás esetén tájékoztassa a kezelőorvosát, hogy Ön Tolucombi-t szed.

A Tolucombi vérnyomáscsökkentő hatása fekete bőrű betegnél gyengébb lehet.

Gyermekek és serdülők

A Tolucombi alkalmazása 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Tolucombi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak meg kell változtatnia ezeknek a gyógyszereknek az adagját, vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy valamelyik gyógyszer szedését abba kell hagynia. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a Tolucombi tablettával egyidejűleg szedik:

- lítium tartalmú gyógyszerek, amelyek a depresszió bizonyos típusainak a kezelésére szolgálnak;
- alacsony vérkáliumszintet (hipokalémia) okozó gyógyszerek, például egyéb vízhajtók, hashajtók (például ricinusolaj), kortikoszteroidok (például prednizon), ACTH (hormon), amfotericin (gombaellenes gyógyszer), karbenoxolon (szájüregi fekélyek kezelésére alkalmazzák), penicillin-G-nátrium (antibiotikum) illetve szalicilsav és annak származékai;
- jódtartalmú kontrasztanyagok, amelyeket képalkotó vizsgálatokhoz kapcsolódóan alkalmaznak;
- a vér káliumszintjét emelő gyógyszerek, például a kálium megtakarító vízhajtók, káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók, ACE-gátlók, ciklosporin (immunszuppresszáns gyógyszer) és más gyógyszerek, például heparin-nátrium (vérálvadásgátló);
- gyógyszerek, melyek hatását a szérum káliumszint változása befolyásolja, mint például a szívgyógyszerek (például digoxin) vagy szívritmust szabályozó gyógyszerek (például kinidin, dizopiramid, amiodaron, szotalol), mentális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek (például tioridazin, klórpromazin, levomepromazin), egyéb gyógyszerek, mint például bizonyos antibiotikumok (például sparfloxacin, pentamidin), vagy egyes allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszerek (például terfenadin);
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (inzulin vagy szájon át szedhető készítmények, mint például metformin);
- kolesztiramin és kolesztipol gyanták, a vérzsírszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek;
- vérnyomásemelő gyógyszerek, például noradrenalin;
- izomlazító gyógyszerek, mint például tubokurarin;
- kalciumpótló készítmények és/vagy D-vitamin;
- antikolinerg gyógyszerek (számos betegség, mint például az emésztőrendszeri görcsök, a húgyhólyag görcse, asztma, utazási betegség, izomgörcsök, Parkinson kór kezelésére, illetve az, érzéstelenítés elősegítésére szolgáló gyógyszerek), mint például az atropin, biperiden;

- amantadin (a Parkinson kór kezelésére és bizonyos vírusok okozta megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer);
- egyéb vérnyomáscsökkentők, kortikoszteroidok, fájdalomcsillapítók (például nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek [NSAID]), daganatellenes, köszvény elleni vagy ízületi gyulladás-elleni gyógyszerek;
- ha Ön ACE-gátlót vagy aliskirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Tolucombi-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt);
- digoxin.

A Tolucombi fokozhatja az egyéb magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek vagy vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek (például baklofén, amifosztin) vérnyomáscsökkentő hatását. Továbbá az alacsony vérnyomást súlyosbíthatják az alkohol, barbiturátok, kábító fájdalomcsillapítók vagy antidepresszánsok. Ezt felálláskor jelentkező szédülés formájában észlelheti. Meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy szükséges-e módosítani egyéb gyógyszerei adagját a Tolucombi szedése alatt.

A Tolucombi hatása csökkenhet, ha NSAID-okkal (nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel, például acetilszalicilsavval vagy ibuprofénnel) együtt szedi.

A Tolucombi egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A Tolucombi étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Alkohol egyidejű fogyasztása kerülendő, amíg nem egyeztet kezelőorvosával. Az alkohol fogyasztása mellett nagyobb mértékben csökkenhet a vérnyomása, és/vagy megnövekedhet a szédülés és az ájulásérzés kockázata.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa normál körülmények között azt fogja javasolni Önnek, hogy hagyja abba a Tolucombi szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Tolucombi helyett más gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Tolucombi alkalmazása nem ajánlott a terhesség ideje alatt, és tilos szedni ha több mint 3 hónapos terhes, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy nemsokára megkezd a szoptatást. A Tolucombi nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és kezelőorvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tolucombi szedése alatt egyeseknél előfordulhat szédülés, ájulásérzés vagy forgó jellegű szédülés. Ha ezen hatások valamelyikét tapasztalja, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket.

A Tolucombi laktózt, szorbitot és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.

A Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta 147,04 mg szorbitot tartalmaz tablettánként, ami megfelel 5 mg/ttkg/nap-nak 29,8 kg testtömeg esetén.

A Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta és Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta 294,08 mg szorbitot tartalmaz tablettánként, ami megfelel 5 mg/ttkg/nap-nak 58,8 kg testtömeg esetén.

Az 58,8 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek figyelembe kell venni, hogy a szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen

kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevenné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmaznák ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”:

3. Hogyan kell szedni a Tolucombi-t?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Tolucombi ajánlott adagja egy tablettát naponta. Próbálja meg a tablettát minden nap ugyanabban az időben bevenni. A Tolucombi tablettát étkezés közben, ill. az étkezések közötti időben egyaránt beveheti. A tablettát egészben, egy kevés vízzel vagy alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni. Fontos, hogy minden nap bevegye a tablettát, amíg kezelőorvosa nem ad más utasítást.

Nem megfelelő májműködés esetén a szokásos adag nem haladhatja meg a napi egyszeri 40 mg telmizartánt.

Ha az előírtnál több Tolucombi-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, alacsony vérnyomást vagy gyors szívverést tapasztalhat. Jelentettek még lassú szívverést, szédülést, hányást, vesekárosodást, a veseelégtelenséget is beleértve. A hidroklorotiazid összetevő miatt jelentős vérnyomáscsökkenés és alacsony káliumszint is előfordulhat, ami hányingert, álmoságot és izomgörcsöket és/vagy más egyidejűleg szedett gyógyszerekkel (például digitálisszal vagy egyes, szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel) összefüggésbe hozható szabálytalan szívverést okozhat. Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Tolucombi-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne aggódjon. Vegye be, amint eszébe jut és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. A soron következő előírt adagolási időpontban **ne vegyen be** kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szeepszis* egy (gyakran vérmérgezőként említett) súlyos fertőzés, ami a szervezet egészére kiterjedő, gyulladásos válaszreakcióval jár; a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma, beleértve halálos kimenetelű eseteket), a bőr felső rétegének felhólyagosodásával vagy hámlásával járó betegség (toxikus epidermális nekrolízis). Ezek a mellékhatások ritkán (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) vagy nagyon ritkán fordulnak elő (toxikus epidermális nekrolízis; 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), azonban nagyon súlyosak, ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük kezelőorvosukkal. Kezelés nélkül ezek a mellékhatások halálos kimenetelűek is lehetnek.

A szeepszis előfordulási gyakoriságának növekedését az önmagában adott telmizartán-kezelés esetében

figyelték meg, de nem zárható ki a Tolucombi szedése esetén sem.

A Tolucombi lehetséges mellékhatásai:

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
szédülés.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
csökkent káliumszint a vérben, szorongás, ájulás (szinkópe), bizsergés és zsibbadás (parestézia), forgó jellegű szédülés (vertigó), szapora szívverés (tahikardia), szívritmuszavarok, alacsony vérnyomás, vérnyomásesés hirtelen felálláskor, nehézlégzés (diszpnoe), hasmenés, szájszárazság, puffadás, hátfájás, izomgörcs vagy izomfájdalom, hímvessző-merevedési zavar (képtelenség az erekció elérésére vagy fenntartására), mellkasi fájdalom, emelkedett húgysavszint a vérben.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
légtúti gyulladás (bronhitisz), torokfájás, arcüreggyulladás, emelkedett húgysavszint, alacsony nátriumszint, szomorúság (depresszió), álmatlanság (inszomnia), alvásszavar, látásromlás, homályos látás, légszomj, hasi fájdalom, székrekedés, emésztési zavar (diszpepszia), émelygés (hányás), gyomornyálkahártya-gyulladás (gasztritisz), kóros májműködés (valószínűsíthető, hogy japán betegeknél gyakrabban jelentkezik ez a mellékhatás), bőrvörösség (eritéma), allergiás reakciók, mint például viszketés vagy kiütés, fokozott verejtékezés, csalánkiütés (urtikária), ízületi fájdalom (artralgia) és végtagfájdalmak (lábszárfájdalom), izomgörcsök, szisztémás lupusz eritematózus fellángolása vagy romlása (egy olyan betegség, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet, ízületi fájdalmat, bőrkiütéseket és lázat okozva), influenzaszerű betegség, fájdalom, emelkedett kreatinin szint, magas májenzim-aktivitás vagy kreatinin-foszfokináz (CPK)-aktivitás a vérben.

A készítmény egyes összetevőinek önálló alkalmazása során megfigyelt mellékhatások a Tolucombi tablettát szedő betegeknél is előfordulhatnak, még akkor is, ha az ezzel a készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok résztvevőinél nem is észlelték azokat.

Telmizartán

A telmizartánt önmagában szedő betegeknél a következő további mellékhatásokat jelentették:

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
felső légúti fertőzések (például torokfájás, arcüreg-gyulladás, közönséges megfázás), húgyúti fertőzés, húgyhólyagfertőzés, a vörösvértestszám csökkenése (anémia), magas káliumszint, lassú szívverés (bradikardia), köhögés, vesekárosodás (ideértve az akut veseelégtelenséget is), gyengeség.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
alacsony vérelemzesszám (trombocitopénia), bizonyos fehérvérsejtek számának növekedése (eozinofília), súlyos allergiás reakciók (például túlérzékenység, anafilaxiás reakció, alacsony vércukorszint (cukorbetegeknél), aluszékonyság, gyomorrontás, ekcéma (bőrbetegség), gyógyszer okozta kiütés, toxikus bőrkiütés, infájdalom (ingyulladásszerű tünetek), csökkent hemoglobin (az egyik vörösvérsejt) szint.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
a tüdő szöveteinek egyre súlyosbodó hegesedése (intersticiális tüdőbetegség)**.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma): néhány hasonló gyógyszer alkalmazását követően jelentették. Ez olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

* A jelenség véletlen vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye is lehetett.

** A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben a tüdő szöveteinek hegesedését jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazidot önmagában szedő betegeknél a következő, további mellékhatásokat jelentették:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül legalább 1 beteget érinthet):
emelkedett vérzsírszint.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
Émelygés (hányinger), alacsony magnéziumszint a vérben, csökkent étvágy.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
heveny veseelégtelenség.

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), amely fokozza a vérzés vagy a véraláfutás (a bőrön vagy egyéb szöveteken vérzés hatására kialakuló apró, bíborvörös elváltozások) kockázatát, magas kalciumszint a vérben, magas vércukorszint, fejfájás, hasi kellemetlen érzés, a bőr vagy a szem besárgulása (sárgaság), nagy mennyiségű epesav a vérben (epepangás), fényérzékenységi reakció, kontrollálatlan vércukorszint a diagnosztizált cukorbetegségben (diabétesz mellitusz) szenvedő betegeknél, cukor a vizeletben (glükózúria).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
a vörösvértestek kóros lebomlása (hemolitikus anémia), a csontvelő megfelelő működésének hiánya, a fehérvérsejtszám csökkenése (leukopénia, agranulocitózis), súlyos allergiás reakciók (például túlérzékenység), a vér alacsony kloridtartalma miatt megemelkedett pH (felborult sav-bázis egyensúly, hipoklorémiás alkalózis), akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség és zavartság), hasnyálmirigy-gyulladás, lupusz-szerű szindróma (a lupusz eritematózus nevű betegséget utánzó állapot, amelynek során a saját immunrendszer támadja meg a szervezetet), érgyulladás (nekrotizáló vaszkulitisz).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
a nyálmirigyek gyulladása, bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), vérséjthiány (aplasztikus anémia), látásromlás és szemfájdalom (a szem érhártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy az akut zárt csarnokzugú zöldhályog lehetséges tünetei), bőr rendellenességek – mint gyulladt bőrerek, fokozott napfény-érzékenység, kiütések, bőrpír, az ajkak, a szem vagy a száj felhólyagosodása, bőrhámlás, láz (ezek az eritéma multiforme nevű betegség lehetséges jelei), gyengeség, vesekárosodás.

Elszigetelt esetekben alacsony nátriumszint, amit az agyhoz vagy idegekhez kapcsolódó tünetek kísérnek (hányinger, súlyosbodó tájékozódási zavarok, érdeklődés hiánya vagy energiahány).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tolucombi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tolucombi?

- A készítmény hatóanyagai: telmizartán és hidroklorotiazid.
40 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
80 mg telmizartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
80 mg telmizartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Segédanyagok: hidroxipropil-cellulóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mannitol, meglumin, povidon (K30), vörös vas-oxid (E172), – csak a 40 mg/12,5 mg és a 80 mg/12,5 mg tablettában, vízmentes koloid szilícium-dioxid, nátrium-hidroxid (E524), nátrium-sztearil-fumarát, szorbit (E420), és sárga vas-oxid (E172) – csak a 80 mg/25 mg tablettában. Lásd 2. pont: „A Tolucombi laktózt, szorbitot és nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Tolucombi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletta egyik oldalán fehér-csaknem fehér vagy rózsaszínes-fehér, szemközti oldalán márványozott rózsaszín, kétrétegű, mindkét oldalán domború tabletta, mérete: 15 × 7 mm.

A Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletta egyik oldalán fehér-csaknem fehér, vagy rózsaszínes-fehér, szemközti oldalán márványozott rózsaszín, kétrétegű, mindkét oldalán domború tabletta, mérete: 18 × 9 mm.

A Tolucombi 80 mg/25 mg tabletta egyik oldalán fehér-sárgásfehér szemközti oldalán márványozott sárga, kétrétegű, mindkét oldalán domború tabletta, mérete: 18 × 9 mm.

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PVC fólia//Al fólia): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 vagy 100 × 1 tabletta, dobozban.

Buborékcsoomagolás (OPA/Al/PE fólia páraelnyelővel//Al fólia): 14 × 1 vagy 98 × 1 tabletta, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

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

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.