

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

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

Pomocná látka so známym so známym účinkom:

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Táto fixná kombinácia liečiv sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia

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

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

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené, ale nenaznačujú nežiaduce účinky na obličky a úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú. Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Z dôvodu zložky hydrochlórtiazidu je táto fixná kombinácia liečiv kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má Tolucombi podávať opatrne. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg jedenkrát denne. Fixná kombinácia liečiv je kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Tiazidy sa u pacientov s poruchou funkcie pečene majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tolucombi u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Tolucombi sa neodporúča u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné používanie telmisartanu/hydrochlórtiazidu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby blokátormi receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu

majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba blokátormi receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časť 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/hydrochlórtiazid sa nesmie podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žľčovými poruchami alebo závažnou pečevnou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľčou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

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

Renovaskulárna hypertenzia

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

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

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

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy, najmä deplécia objemu a/alebo sodíka, sa pred podávaním Tolucombi majú upraviť. Pri používaní hydrochlórtiazidu sa pozorovali ojedinelé prípady hyponatriémie sprevádzanej neurologickými príznakmi (nauzea, progresívna dezorientácia, apatia).

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ostatné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

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

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Použitie telmisartanu/hydrochlórtiazidu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Metabolické a endokrinné účinky

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

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

Nerovnováha elektrolytov

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

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

- Hypokaliémia

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

- Hyperkaliémia

Na druhej strane sa môže vyskytnúť hyperkaliémia následkom antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou tohto lieku. Hoci sa pri telmisartane/hydrochlórtiazide nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vzniku hyperkaliémie zahŕňajú renálnu insuficienciu a/alebo zlyhávanie srdca a diabetes mellitus. Draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka sa majú podávať opatrne spolu s telmisartanom/hydrochlórtiazidom (pozri časť 4.5).

- Hypochloremická alkalóza

Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalciémia

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

- Hypomagneziémia

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže zapríčiniť hypomagneziémiu (pozri

časť 4.5).

Laktóza, sorbitol a sodík

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

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

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

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

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

Etnické rozdiely

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

Ischemická choroba srdca

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

Všeobecné

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

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

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

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid hydrochlórtiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, akútnej tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom.

Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlórtiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekárske alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (HCTZ, pozri časť 4.8). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky hydrochlórtiazidu (HCTZ).

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

Akútna respiračná toxicita

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

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených blokátormi receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po prerušení liečby blokátorom receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

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

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

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

Jódové kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho funkčného zlyhania obličiek, a to najmä počas používania vysokých dávok jódových kontrastných látok. Pred podaním jódovej kontrastnej látky sa vyžaduje rehydratácia.

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

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

Lieky ovplyvnené poruchami sérového draslíka

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

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

Náprstníkové glykozidy

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

Digoxín

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

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

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

Antidiabetiká (perorálne lieky a inzulín)

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

Metformín

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

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidové protizápalové lieky

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

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

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

Presorické amíny (napr. noradrenalin)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarin)

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom zosilnený.

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

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

Soli vápnika

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

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zosilnený.

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

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití telmisartanu/hydrochlórtiazidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

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

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do ľudského materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka.

Užívanie telmisartanu/hydrochlórtiazidu sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa telmisartan/hydrochlórtiazid užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne štúdie fertility u ľudí s fixnou kombináciou dávok ani s jednotlivými zložkami. V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky telmisartanu a hydrochlórtiazidu na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tolucombi môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní antihypertenznej liečby, ako je telmisartan/hydrochlórtiazid sa občas môže vyskytnúť závrat, synkopa alebo vertigo. Ak sa u pacientov vyskytnú tieto nežiaduce udalosti, majú sa vyhnúť potenciálne nebezpečným úlohám, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Nežiaduce reakcie, ktoré boli predtým hlásené pri jednotlivých zložkách, môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami pri Tolucombi, a to aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaniach s týmto liekom.

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

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

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA triedy orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia		
		Telmisartan/ hydrochlórtiazid	Telmisartan ^a	Hydrochlórtiazid
Infekcie a nákazy	sepsa vrátane smrteľných následkov		zriedkavé ²	
	bronchitída	zriedkavé		
	faryngitída	zriedkavé		
	sinusitída	zriedkavé		
	infekcia horných dýchacích ciest		menej časté	
	infekcia močových ciest		menej časté	
	cystitída		menej časté	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)			neznáme ²

Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia		menej časté	
	eozinofília		zriedkavé	
	trombocytopénia		zriedkavé	zriedkavé
	trombocytopenická purpura			zriedkavé
	aplastická anémia			neznáme
	hemolytická anémia			veľmi zriedkavé
	zlyhanie kostnej drene			veľmi zriedkavé
	leukopénia			veľmi zriedkavé
	agranulocytóza			veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia		zriedkavé	
	precitlivenosť		zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	menej časté		veľmi časté
	hyperurikémia	zriedkavé		časté
	hyponatriémia	zriedkavé	zriedkavé	časté
	hyperkaliémia		menej časté	
	hypoglykémia (u diabetikov)		zriedkavé	
	hypomagneziémia			časté
	hyperkalciiémia			zriedkavé
	hypochloremická alkalóza			veľmi zriedkavé
	znížená chuť do jedla			časté
	hyperlipidémia			veľmi časté
	hyperglykémia			zriedkavé
	diabetes mellitus			
	nedostatočná kontrola			zriedkavé
Psychické poruchy	úzkosť	menej časté	zriedkavé	
	depresia	zriedkavé	menej časté	zriedkavé
	nespavosť	zriedkavé	menej časté	
	poruchy spánku	zriedkavé		zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat	časté		zriedkavé
	synkopa	menej časté	menej časté	
	parestézia	menej časté		zriedkavé
	somnolencia		zriedkavé	
	bolesť hlavy			zriedkavé
Poruchy oka	porucha zraku	zriedkavé	zriedkavé	zriedkavé
	rozmazané videnie	zriedkavé		
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom			neznáme
	choroidálna efúzia			neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	menej časté	menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	menej časté	zriedkavé	
	arytmie	menej časté		zriedkavé
	bradykardia		menej časté	

Poruchy ciev	hypotenzia	menej časté	menej časté	
	ortostatická hypotenzia	menej časté	menej časté	časté
	nekrotizujúca vaskulitída			veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	menej časté	menej časté	
	ťažkosti s dýchaním	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pneumonitída	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pľúcny edém	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	kašeľ		menej časté	
	intersticiálne ochorenie pľúc		veľmi zriedkavé ^{1,2}	
	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)			veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	menej časté	menej časté	časté
	sucho v ústach	menej časté	zriedkavé	
	plynatosť	menej časté	menej časté	
	bolesť brucha	zriedkavé	menej časté	
	zápcha	zriedkavé		zriedkavé
	dyspepsia	zriedkavé	menej časté	
	vracanie	zriedkavé	menej časté	časté
	gastritída	zriedkavé		
	abdominálny diskomfort		zriedkavé	zriedkavé
	nauzea			časté
	pankreatitída			veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene	zriedkavé ²	zriedkavé ²	
	žltáčka			zriedkavé
	cholestáza			zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém (vrátane smrteľných následkov)	zriedkavé	zriedkavé	
	erytém	zriedkavé	zriedkavé	
	pruritus	zriedkavé	menej časté	
	vyrážka	zriedkavé	menej časté	časté
	nadmerné potenie	zriedkavé	menej časté	
	urtikária	zriedkavé	zriedkavé	časté
	ekzém		zriedkavé	
	lieková vyrážka		zriedkavé	
	toxická kožná vyrážka		zriedkavé	
	syndróm podobný lupusu			veľmi zriedkavé
	fotosenzitívna reakcia			zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza			veľmi zriedkavé
	multiformný erytém			neznáme
	bolesť chrbta	menej časté	menej časté	

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče (kŕče v nohách)	menej časté	menej časté	neznáme
	myalgia	menej časté	menej časté	
	artralgia	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť v končatinách (bolesť nôh)	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť šliach (príznaky podobné zápalu šliach)		zriedkavé	
	systémový lupus erythematosus	zriedkavé ¹		veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek		menej časté	neznáme
	akútne zlyhanie obličiek		menej časté	menej časté
	glukozúria			zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté		časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v hrudníku	menej časté	menej časté	
	ochorenie podobné chrípke	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť	zriedkavé		
	asténia (slabosť)		menej časté	neznáme
	pyrexia			neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená kyselina močová v krvi	menej časté	zriedkavé	
	zvýšený kreatinín v krvi	zriedkavé	menej časté	
	zvýšená kreatíninfosfokináza v krvi	zriedkavé	zriedkavé	
	zvýšené pečeňové enzýmy	zriedkavé	zriedkavé	
	znížený hemoglobín		zriedkavé	

¹ Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

² Ďalšie informácie pozri v odsekoch nižšie.

^a Nežiaduce reakcie sa vyskytli s rovnakou frekvenciou u pacientov užívajúcich placebo ako aj telmisartan. Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných skúšaniach. Nežiaduce reakcie uvedené vyššie boli zozbierané zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom, pacientmi 50-ročnými alebo staršími s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

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

Sepsa

V klinickom skúšaní PROFESS sa pri telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý

v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

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

Nemelanómová rakovina kože

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

Intestinálny angioedém

Prípady intestinálneho angioedému boli hlásené po užívaní blokátorov receptorov angiotenzínu II (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Príznaky

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

Liečba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB) a diuretiká,
ATC kód: C09DA07

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

Mechanizmus účinku

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

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

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

Farmakodynamické účinky

Liečba esenciálnej hypertenzie

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

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

retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nemelanómová rakovina kože

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim telmisartan/hydrochlórtiazid vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú 0,5 – 1,5 hodiny

po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg bola 42 % a pri 160 mg bola 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu s redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC znížovalo terapeutickú účinnosť.

Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nekumuluje v plazme.

Hydrochlórtiazid: Po perorálnom podaní fixnej kombinácie dávok sa maximálne koncentrácie hydrochlórtiazidu dosahujú približne po 1,0 – 3,0 hodinách od podania. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlórtiazidu bola absolútna biologická dostupnosť približne 60 %.

Distribúcia

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

Hydrochlórtiazid sa viaže zo 64 % na proteíny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformácia

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

Hydrochlórtiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

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

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

Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje takmer výhradne močom ako nezmenené liečivo. Približne 60 % perorálne podanej dávky sa vylúči v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je približne 250 – 300 ml/min.

Terminálny polčas vylučovania hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna pri dávkach 20 – 160 mg s väčším ako proporcionálnym zvýšením plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) pri zvyšujúcich sa dávkach. Po opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nekumuluje v plazme.

Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika v špecifických populáciách

Starší ľudia

U starších a mladších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Pohlavie

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s insuficienciou obličiek podstupujúcich dialýzu sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan sa u ľudí s renálnou insuficienciou vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny a nie je možné ho odstrániť dialýzou. Polčas eliminácie sa u pacientov s poruchou funkcie

obličiek nemení.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je rýchlosť eliminácie hydrochlórtiazidu znížená. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min bol polčas eliminácie hydrochlórtiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je polčas eliminácie približne 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Nepozorovali sa žiadne účinky telmisartanu na samčiu ani samičiu fertilitu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že dávky telmisartanu v toxických hladinách majú vplyv na postnatálny vývoj plodu, ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myší sa v *in vitro* štúdiách po podávaní telmisartanu nepotvrdili prejavy mutagenity ani relevantnej klastogénnej aktivity a tiež žiadny dôkaz karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009

EU/1/13/821/010

EU/1/13/821/031

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

EU/1/13/821/011

EU/1/13/821/012

EU/1/13/821/013

EU/1/13/821/014

EU/1/13/821/015

EU/1/13/821/016

EU/1/13/821/017

EU/1/13/821/018
EU/1/13/821/019
EU/1/13/821/020
EU/1/13/821/032

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. marec 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené, ale nenaznačujú nežiaduce účinky na obličky a úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú. Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Z dôvodu zložky hydrochlórtiazidu je táto fixná kombinácia liečiv kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má Tolucombi podávať opatrne. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg jedenkrát denne. Fixná kombinácia liečiv je kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Tiazidy sa u pacientov s poruchou funkcie pečene majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tolucombi u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Tolucombi sa neodporúča u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné používanie telmisartanu/hydrochlórtiazidu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby blokátormi receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba blokátormi receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časť 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/hydrochlórtiazid sa nesmie podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo závažnou pečevnou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

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

s telmisartanom/hydrochlórtiazidom.

Renovaskulárna hypertenzia

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

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

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

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka

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

Duálna inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

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

Ostatné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

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

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Použitie telmisartanu/hydrochlórtiazidu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofičná kardiomyopatia

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

Metabolické a endokrinné účinky

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

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

Nerovnováha elektrolytov

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

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

- Hypokaliémia

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

- Hyperkaliémia

Na druhej strane sa môže vyskytnúť hyperkaliémia následkom antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou tohto lieku. Hoci sa pri telmisartane/hydrochlórtiazide nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vzniku hyperkaliémie zahŕňajú renálnu insuficienciu a/alebo zlyhávanie srdca a diabetes mellitus. Draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka sa majú podávať opatrne spolu s telmisartanom/hydrochlórtiazidom (pozri časť 4.5).

- Hypochloremická alkalóza

Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalciémia

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

- Hypomagneziémia

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

Laktóza, sorbitol a sodík

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

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

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

množstvo sodíka.

Etnické rozdiely

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

Ischemická choroba srdca

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

Všeobecné

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

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

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

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid hydrochlórtiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesti oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlórtiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekárske alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (HCTZ, pozri časť 4.8). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky hydrochlórtiazidu (HCTZ).

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

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K začiatocným príznakom

patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Tolucombi sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených blokátormi receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po prerušení liečby blokátorom receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

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

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

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

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

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

Jódové kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho funkčného zlyhania obličiek, a to najmä počas používania vysokých dávok jódových kontrastných látok. Pred podaním jódovej kontrastnej látky sa vyžaduje rehydratácia.

Lieky ovplyvnené poruchami sérového draslíka

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

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

Náprstníkové glykozidy

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

Digoxín

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

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

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

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

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

Metformín

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

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidové protizápalové lieky

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

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

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

Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom zosilnený.

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

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

Soli vápnika

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

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zosilnený.

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

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití telmisartanu/hydrochlórtiazidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

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

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

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

S užívaním hydrochlórtiazidu počas gravidity sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého

trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentárnu perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopénia.

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

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

Dojčenie

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

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do ľudského materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka.

Užívanie telmisartanu/hydrochlórtiazidu sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa telmisartan/hydrochlórtiazid užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Nevykonali sa žiadne štúdie fertility u ľudí s fixnou kombináciou dávok ani s jednotlivými zložkami. V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky telmisartanu a hydrochlórtiazidu na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tolucombi môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní antihypertenznej liečby, ako je telmisartan/hydrochlórtiazid, sa občas môže vyskytnúť závrat, synkopa alebo vertigo.

Ak sa u pacientov vyskytnú tieto nežiaduce udalosti, majú sa vyhnúť potenciálne nebezpečným úlohám, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Nežiaduce reakcie, ktoré boli predtým hlásené pri jednotlivých zložkách, môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami pri Tolucombi, a to aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaniach s týmto liekom.

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

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

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA triedy orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia		
		Telmisartan/ hydrochlórtiazid	Telmisartan ^a	Hydrochlórtiazid
Infekcie a nákazy	sepsa vrátane smrteľných následkov		zriedkavé ²	
	bronchitída	zriedkavé		
	faryngitída	zriedkavé		
	sinusitída	zriedkavé		
	infekcia horných dýchacích ciest		menej časté	
	infekcia močových ciest		menej časté	
	cystitída		menej časté	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)			neznáme ²
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia		menej časté	
	eozinofília		zriedkavé	
	trombocytopénia		zriedkavé	zriedkavé
	trombocytopenická purpura			zriedkavé
	aplastická anémia			neznáme
	hemolytická anémia			veľmi zriedkavé
	zlyhanie kostnej drene			veľmi zriedkavé
	leukopénia			veľmi zriedkavé
	agranulocytóza			veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia		zriedkavé	
	precitlivenosť		zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	menej časté		veľmi časté
	hyperurikémia	zriedkavé		časté
	hyponatriémia	zriedkavé	zriedkavé	časté
	hyperkaliémia		menej časté	
	hypoglykémia (u diabetikov)		zriedkavé	
	hypomagneziémia			časté
	hyperkalciémia			zriedkavé

	hypochloremická alkalóza			veľmi zriedkavé
	znížená chuť do jedla			časté
	hyperlipidémia			veľmi časté
	hyperglykémia			zriedkavé
	diabetes mellitus			
	nedostatočná kontrola			zriedkavé
Psychické poruchy	úzkosť	menej časté	zriedkavé	
	depresia	zriedkavé	menej časté	zriedkavé
	nespavosť	zriedkavé	menej časté	
	poruchy spánku	zriedkavé		zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat	časté		zriedkavé
	synkopa	menej časté	menej časté	
	parestézia	menej časté		zriedkavé
	somnolencia		zriedkavé	
	bolesť hlavy			zriedkavé
Poruchy oka	porucha zraku	zriedkavé	zriedkavé	zriedkavé
	rozmazané videnie	zriedkavé		
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom			neznáme
	choroidálna efúzia			neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	menej časté	menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	menej časté	zriedkavé	
	arytmie	menej časté		zriedkavé
	bradykardia		menej časté	
Poruchy ciev	hypotenzia	menej časté	menej časté	
	ortostatická hypotenzia	menej časté	menej časté	časté
	nekrotizujúca vaskulitída			veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	menej časté	menej časté	
	ťažkosti s dýchaním	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pneumonitída	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pľúcny edém	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	kašeľ		menej časté	
	intersticiálne ochorenie pľúc		veľmi zriedkavé ^{1,2}	
	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)			veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	menej časté	menej časté	časté
	sucho v ústach	menej časté	zriedkavé	
	plynatosť	menej časté	menej časté	
	bolesť brucha	zriedkavé	menej časté	
	zápcha	zriedkavé		zriedkavé
	dyspepsia	zriedkavé	menej časté	
	vracanie	zriedkavé	menej časté	časté

	gastritída	zriedkavé		
	abdominálny diskomfort		zriedkavé	zriedkavé
	nauzea			časté
	pankreatitída			veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene	zriedkavé ²	zriedkavé ²	
	žltáčka			zriedkavé
	cholestáza			zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém (vrátane smrteľných následkov)	zriedkavé	zriedkavé	
	erytém	zriedkavé	zriedkavé	
	pruritus	zriedkavé	menej časté	
	vyrážka	zriedkavé	menej časté	časté
	nadmerné potenie	zriedkavé	menej časté	
	urtikária	zriedkavé	zriedkavé	časté
	ekzém		zriedkavé	
	lieková vyrážka		zriedkavé	
	toxická kožná vyrážka		zriedkavé	
	syndróm podobný lupusu			veľmi zriedkavé
	fotosenzitívna reakcia			zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza			veľmi zriedkavé
	multiformný erytém			neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	menej časté	menej časté	
	svalové kŕče (kŕče v nohách)	menej časté	menej časté	neznáme
	myalgia	menej časté	menej časté	
	artralgia	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť v končatinách (bolesť nôh)	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť šliach (príznaky podobné zápalu šliach)		zriedkavé	
	systémový lupus erythematosus	zriedkavé ¹		veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek		menej časté	neznáme
	akútne zlyhanie obličiek		menej časté	menej časté
	glukozúria			zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté		časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v hrudníku	menej časté	menej časté	
	ochorenie podobné chrípke	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť	zriedkavé		
	asténia (slabosť)		menej časté	neznáme
	pyrexia			neznáme

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená kyselina močová v krvi	menej časté	zriedkavé	
	zvýšený kreatinín v krvi	zriedkavé	menej časté	
	zvýšená kreatínfosfokináza v krvi	zriedkavé	zriedkavé	
	zvýšené pečenné enzýmy	zriedkavé	zriedkavé	
	znížený hemoglobín		zriedkavé	

¹ Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

² Ďalšie informácie pozri v odsekoch nižšie.

^a Nežiaduce reakcie sa vyskytli s rovnakou frekvenciou u pacientov užívajúcich placebo ako aj telmisartan. Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných skúšaniach. Nežiaduce reakcie uvedené vyššie boli zozbierané zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom, pacientmi 50-ročnými alebo staršími s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

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

Sepsa

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

Intersticiálne ochorenie pľúc

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

Nemelanómová rakovina kože

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

Intestinálny angioedém

Prípady intestinálneho angioedému boli hlásené po užívaní blokátorov receptorov angiotenzínu II (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Príznaky

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

Liečba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB) a diuretiká,
ATC kód: C09DA07

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

Mechanizmus účinku

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

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

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

Farmakodynamické účinky

Liečba esenciálnej hypertenzie

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

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

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

V súhrnnej analýze dvoch podobných 8-týždňových dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní oproti valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/25 mg (účinnosť hodnotená u $n = 2\,121$ pacientov) bol preukázaný signifikantne väčší účinok na zníženie krvného tlaku o 2,2/1,2 mmHg (SKT/DKT) v prospech kombinácie telmisartanu/hydrochlórtiazidu 80 mg/25 mg (rozdiel v upravených stredných odchýlkach od základnej hodnoty).

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenčia kardiovaskulárnych ochorení

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

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

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhávania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa

bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Miera rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho

poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

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

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

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

Nemelanómová rakovina kože

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim telmisartan/hydrochlórtiazid vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

Hydrochlórtiazid: Po perorálnom podaní fixnej kombinácie dávok sa maximálne koncentrácie

hydrochlórtiazidu dosahujú približne po 1,0 – 3,0 hodinách od podania. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlórtiazidu bola absolútna biologická dostupnosť približne 60 %.

Distribúcia

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

Hydrochlórtiazid sa viaže zo 64 % na proteíny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformácia

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

Hydrochlórtiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

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

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

Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje takmer výhradne močom ako nezmenené liečivo. Približne 60 % perorálne podanej dávky sa vylúči v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je približne 250 – 300 ml/min.

Terminálny polčas eliminácie hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach 20 – 160 mg s väčším ako proporcionálnym zvýšením plazmatických koncentrácií ($C_{\max}$ a AUC) pri zvyšujúcich sa dávkach. Po opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nekumuluje v plazme.

Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika v špecifických populáciách

Starší ľudia

U starších a mladších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Pohlavie

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s insuficienciou obličiek podstupujúcich dialýzu sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan sa u ľudí s renálnou insuficienciou vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny a nie je možné ho odstrániť dialýzou. Polčas eliminácie sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je rýchlosť eliminácie hydrochlórtiazidu znížená. V typickej štúdii s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min bol polčas eliminácie hydrochlórtiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je polčas eliminácie približne 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nevykonali sa žiadne dodatočné predklinické štúdie fixnej kombinácie dávky lieku 80 mg/25 mg.

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

Toxikologické nálezy tiež dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátormi receptorov angiotenzínu II boli: pokles parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou solí a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových tubulov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologických účinkov telmisartanu. Nepozorovali sa žiadne účinky telmisartanu na samčiu ani samičiu fertilitu.

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

U potkanov a myši sa v *in vitro* štúdiách po podávaní telmisartanu nepotvrdili prejavy mutagenity ani relevantnej klastogénnej aktivity a tiež žiadny dôkaz karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylcelulóza
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
manitol
meglumín
povidón (K30)
koloidný oxid kremičitý
hydroxid sodný (E524)
stearyl-fumarát sodný
sorbitol (E420)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/821/021

EU/1/13/821/022

EU/1/13/821/023

EU/1/13/821/024

EU/1/13/821/025

EU/1/13/821/026

EU/1/13/821/027

EU/1/13/821/028

EU/1/13/821/029

EU/1/13/821/030

EU/1/13/821/033

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. marec 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť.

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku

dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

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

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATULEKA**

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta.

Blister (OPA/Alu/PVC fólia//Alu fólia):

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

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

14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/821/001
EU/1/13/821/002
EU/1/13/821/003
EU/1/13/821/004
EU/1/13/821/005
EU/1/13/821/006
EU/1/13/821/007
EU/1/13/821/008
EU/1/13/821/009
EU/1/13/821/010
EU/1/13/821/031

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN

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

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Iba pre blistre obsahujúce 7 tabliet

PO

UT

ST

ŠT

PIA

SO

NE

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATULKA**

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta.

Blister (OPA/Alu/PVC fólia//Alu fólia):

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

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

14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/821/011
EU/1/13/821/012
EU/1/13/821/013
EU/1/13/821/014
EU/1/13/821/015
EU/1/13/821/016
EU/1/13/821/017
EU/1/13/821/018
EU/1/13/821/019
EU/1/13/821/020
EU/1/13/821/032

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN

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

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Iba pre blistre obsahujúce 7 tabliet

PO

UT

ST

ŠT

PIA

SO

NE

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATULKA**

1. NÁZOV LIEKU

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlórtiazid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta.

Blister (OPA/Alu/PVC fólia//Alu fólia):

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

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

14 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/821/021
EU/1/13/821/022
EU/1/13/821/023
EU/1/13/821/024
EU/1/13/821/025
EU/1/13/821/026
EU/1/13/821/027
EU/1/13/821/028
EU/1/13/821/029
EU/1/13/821/030
EU/1/13/821/033

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN

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

1. NÁZOV LIEKU

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety
telmisartan/hydrochlórtiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Iba pre blistre obsahujúce 7 tabliet

PO

UT

ST

ŠT

PIA

SO

NE

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety

Tolucombi 80 mg/25 mg tablety

telmisartan/hydrochlórtiazid

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Tolucombi a na čo sa používa

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

- Telmisartan patrí do skupiny liekov nazývaných blokátory receptorov angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka, ktorá sa vytvára v tele a spôsobuje zúženie krvných ciev, preto sa tlak krvi zvyšuje. Telmisartan blokuje účinok angiotenzínu II, takže cievy sa uvoľnia a tlak krvi je nižší.
- Hydrochlórtiazid patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká, ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, čo vedie k zníženiu krvného tlaku.

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tolucombi

Neužívajte Tolucombi

- ak ste alergický na telmisartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na hydrochlórtiazid alebo na niektorý z ďalších derivátov sulfónamidu.
- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Tolucombi v skorom štádiu tehotenstva – pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ak máte závažné problémy pečene ako napr. poruchu odtoku žlče alebo žlčovú obštrukciu (problémy s odtokom žlče z pečene a zo žlčníka) alebo akékoľvek iné závažné ochorenie pečene.
- ak máte závažné ochorenie obličiek alebo anúriu (menej ako 100 ml moču za deň).
- ak váš lekár určí, že máte nízku hladinu draslíka alebo vysokú hladinu vápnika v krvi, ktoré sa liečbou nezlepšujú.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskirén.

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napr. draslíka) v krvi. Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Tolucombi“.

- ak užívate digoxín.

- ak ste v minulosti mali problémy s dýchaním alebo s pľúcami (vrátane zápalu alebo tekutiny v pľúcach) po užití hydrochlórtiazidu. Ak sa u vás po užití Tolucombi vyskytne akákoľvek závažná dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak sa u vás po užití lieku Tolucombi vyskytne bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár rozhodne o ďalšej liečbe. Svojvoľne neprerušujte liečbu Tolucombi.

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

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

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

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

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

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Tolucombi

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

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

- močového mechúra, astma, kinetóza (nevoľnosť z pohybu), svalové kŕče, Parkinsonova choroba a ako pomocné lieky pri anestézii), ako sú atropín a biperidén.
- amantadín (liek na liečbu Parkinsonovej choroby a zároveň na liečbu alebo prevenciu niektorých vírusových ochorení).
- iné lieky na zníženie krvného tlaku, kortikosteroidy, lieky proti bolesti (ako sú nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)), lieky na liečbu nádorových ochorení, lieky na dnu alebo artritídu.
- ak užívate inhibitor ACE alebo aliskirén (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Tolucombi“ a „Upozornenia a opatrenia“).
- digoxín.

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

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

Tolucombi a jedlo a alkohol

Tolucombi môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

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

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná, musíte to povedať svojmu lekárovi. Zvyčajne vám lekár odporučí prestať užívať Tolucombi ešte predtým, ako otehotníte alebo ihneď, ako zistíte, že ste tehotná a odporučí vám užívať iný liek namiesto Tolucombi.

Tolucombi sa neodporúča počas tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia majú pri užívaní Tolucombi závrat, mdloby alebo pocit točenia okolia. Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto účinkov, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje.

Tolucombi obsahuje mliečny cukor (laktózu), sorbitol a sodík

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

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

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

Pacienti s hmotnosťou 58,8 kg alebo menej musia vziať do úvahy, že sorbitol je zdrojom fruktózy a ak vám lekár povedal, že vy (alebo vaše dieťa) neznášate niektoré cukry alebo ak máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické

ochorenie, pri ktorom pacient nevie rozložiť (spracovať) fruktózu, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) užijete tento liek.

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

3. Ako užívať Tolucombi

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

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

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka telmisartanu nemá prekročiť 40 mg jedenkrát denne.

Ak užijete viac Tolucombi, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Tolucombi

Ak zabudnete užiť dávku, neobávajte sa. Užite ju hneď, ako si spomeniete a pokračujte v užívaní tak, ako predtým. Ak neužijete tabletu jeden deň, užite svoju zvyčajnú dávku nasledujúci deň. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

Sepsa* (často nazývaná „otrava krvi“), je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela, náhly opuch kože a slizníc (angioedém, vrátane smrteľných následkov), tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože (toxická epidermálna nekrolýza); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) alebo veľmi zriedkavé (toxická epidermálna nekrolýza, môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb), avšak sú extrémne závažné a pacienti majú prestať užívať liek a okamžite vyhľadať svojho lekára.

Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len pri telmisartane, avšak pre Tolucombi sa nedá vylúčiť.

Možné vedľajšie účinky Tolucombi:

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

Závrat.

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

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

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

Zápal pľúc (bronchitída), bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, zvýšená hladina kyseliny močovej, nízka hladina sodíka, pocit smútku (depresia), ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), porucha spánku, porucha videnia, rozmazané videnie, ťažkosti s dýchaním, bolesť brucha, zápcha, nadúvanie (dyspepsia), nevoľnosť (vracanie), zápal žalúdka (gastritída), abnormálna funkcia pečene (tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov), sčervenenie kože (erytém), alergické reakcie ako svrbenie alebo vyrážka, zvýšené potenie, žihľavka (urtikária), bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť končatín (bolesť nôh), svalové kŕče, aktivácia alebo zhoršenie systémového lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo, čo spôsobuje bolesť kĺbov, kožné vyrážky a horúčku), ochorenie podobné chrípke, bolesť, zvýšené hladiny kreatinínu, pečeneých enzýmov alebo kreatinínfosfokinázy v krvi.

Vedľajšie účinky hlásené pri jednej zo zložiek môžu byť potenciálne vedľajšími účinkami pri Tolucombi, aj keď sa nezaznamenali v klinických skúšaníach s týmto liekom.

Telmisartan

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

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

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

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

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), zvýšený počet určitých bielych krviniek (eozinofília), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť, anafylaktická reakcia), nízka hladina cukru v krvi (u diabetikov), ospalosť, žalúdočné ťažkosti, ekzém (ochorenie kože), lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka, bolesť šliach (príznaky podobné zápalu šliach), znížený hemoglobín (krvná bielkovina).

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

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

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Intestinálny angioedém: po užití podobných liekov bol hlásený opuch v čreve prejavujúci sa príznakmi, ako sú bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

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

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

Hydrochlórtiazid

U pacientov užívajúcich hydrochlórtiazid samotný boli hlásené ďalšie nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Zvýšené hladiny tukov v krvi.

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

Nevoľnosť (nauzea), nízka hladina horčička v krvi, znížená chuť do jedla.

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

Akútne zlyhanie obličiek.

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

Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), čo zvyšuje riziko krvácania alebo krvných podliatin (malé purpurovočervené škvrny na koži alebo inom tkanive spôsobené krvácaním), vysoká hladina vápnika v krvi, vysoká hladina cukru v krvi, bolesť hlavy, nepríjemný pocit v žalúdku, zožltnutie kože alebo očí (žltacka), nadbytok žlčových látok v krvi (cholestáza), reakcia z precitlivenosti na svetlo (fotosenzitivita), nekontrolovaná hladina glukózy v krvi u pacientov s cukrovkou (diabetes mellitus), cukry v moči (glukozúria).

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

Abnormálny rozpad červených krviniek (hemolytická anémia), neschopnosť kostnej drene správne fungovať, znížený počet bielych krviniek (leukopénia, agranulocytóza), závažná alergická reakcia (napr. precitlivenosť), zvýšená hodnota pH v dôsledku nízkej hladiny chloridov v krvi (narušená acidobázická rovnováha, hypochloremická alkalóza), akútna respiračná tieseň (prejavy zahŕňajú závažnú dýchavičnosť, horúčku, slabosť a zmätenosť), zápal pankreasu, syndróm podobný lupusu (príznaky podobné ochoreniu nazývanému systémový lupus erythematosus, pri ktorom imunitný systém organizmu napáda vlastné telo), zápal krvných ciev (nekrotizujúca vaskulitída).

Neznáme (častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Zápal slinných žliaz, rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože), nedostatok krviniek (aplastická anémia), zhoršené videnie a bolesť oka (možné príznaky nahromadenia tekutiny vo vrstve oka obsahujúcej cievy (choroidálna efúzia) alebo akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), poruchy kože ako zápal krvných ciev v koži, zvýšená citlivosť na slnečné svetlo, vyrážka, začervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (možné prejavy multiformného erytému), slabosť, porucha funkcie obličiek.

V ojedinelých prípadoch sa vyskytujú nízke hladiny sodíka sprevádzané príznakmi spojenými s mozgom alebo nervami (pocit nevoľnosti, postupujúca dezorientácia, nedostatok záujmu alebo energie).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Tolucombi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa

vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tolucombi obsahuje:

- Liečivá sú telmisartan a hydrochlórtiazid.
Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.
- Ďalšie zložky sú hydroxypropylcelulóza, monohydrát laktózy, stearyl horečnatý, manitol, meglumín, povidón (K30), červený oxid železitý (E172) – *len 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg tablety*, koloidný oxid kremičitý, hydroxid sodný (E524), stearyl-fumarát sodný, sorbitol (E420) a žltý oxid železitý (E172) – *len 80 mg/25 mg tablety*. Pozri časť 2 „Tolucombi obsahuje mliečny cukor (laktózu), sorbitol a sodík“.

Ako vyzerá Tolucombi a obsah balenia

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

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

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

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

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)

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

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