

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан (*telmisartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 57 mg лактоза (като монохидрат) и 147,04 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

40 mg/12.5 mg таблетки: Бели до почти бели или розово-бели от едната страна и мраморирано розови на противоположната страна на двуслойни, двойноизпъкнали, овални таблетки, тазмери на таблетката 15 mm x 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт Tolucombi е с фиксирани дози (40 mg телмисартан /12,5 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно само с телмисартан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Tolucombi се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при прием само на телмисартан. Преди да се премине към този комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може директно да се премине от монотерапията към прием на комбинирания лекарствен продукт.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на телмисартан 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на телмисартан 80 mg.

Специални популации:

Пациенти с бъбречно увреждане

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречните функции (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава Tolucombi 40 mg/12,5 mg веднъж дневно. Tolucombi не е показан за лечение на пациенти с тежки чернодробни нарушения. Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на Tolucombi при деца и юноши на възраст под 18 години. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Tolucombi са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Tolucombi не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна инсуфициенция (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс.

Освен това, Tolucombi трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения в чернодробната функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в тези случаи

малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома. Няма клинични данни за използването на Tolucombi при пациенти с чернодробни нарушения.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Tolucombi не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни по отношение на приложението на Tolucombi при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на Tolucombi при пациенти с леки до средно тежки бъбречни нарушения, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на Tolucombi.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При предразположени пациенти, особено, ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система се съобщава за хипотония, синкоп, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в резултат на инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Затова не се препоръчва двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. чрез приемане на телмисартан с други блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон). Препоръчва се внимателно проследяване на бъбречната функция, в случай, че едновременното приложение се приеме за наложително.

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система предизвиква остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиция на системата ренин-ангиотензин. Поради това, употребата на Tolucombi не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това, при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти и терапия с телмисартан, може да настъпи хипогликемия. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или

антидиабетните лекарства, когато е показано.. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди. Все пак, при доза 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в Tolucombi, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или разгърнатата подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се провежда периодично проследяване на нивата на електролитите в серума. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Началните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, сънливост, замаяване, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- **Хипокалиемия**

Въпреки че, при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременното лечение с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат неадекватно количество електролити през устата и при пациенти, които едновременно се лекуват с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- **Хиперкалиемия**

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на Tolucombi) към ангиотензин II (AT1) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с Tolucombi, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на солта, съдържащи калий трябва да бъдат внимателно прилагани по време на лечение с Tolucombi (вж. точка 4.5).

- **Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза**

Няма данни, че Tolucombi може да редуцира или предотврати предизвиканата от диуретици хипонатриемия. Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- **Хиперкалциемия**

Тиазидите могат да намалят излъчването на калций с урината и да доведат до преходни и леки увеличения на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведе изследване на паратироидните функции трябва да се прекрати приема на тиазиди.

- **Хипомагниемия**

Тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагниемия (вж. точка 4.5).

Сорбитол и лактоза монохидрат

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат и сорбитол. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза и/или с наследствена непоносимост към галактоза, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Други

Както при други антихипертензивни агенти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично кардиоваскуларно заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Общи

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на терапията, ако се появи реакция на фоточувствителност в периода на лечение. Ако се счита за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Късогледство и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим са наблюдавани обратими повишения на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Съобщавани са редки случаи и с ангиотензин II рецепторни антагонистин (включително Tolucombi). Едновременното прилагане на литий и Tolucombi не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

Лекарствени продукти, които водят до загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ).

Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (например ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соливи заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий).

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий

Препоръчва се периодически проследяване на нивата на серумния калий и ЕКГ когато Tolucombi се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (например дигиталисови гликозиди, антиаритмични) и следните лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes (включващи някои антиаритмични), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes:

- клас Ia антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други: (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV)

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата оттиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства. Противодиабетни лекарствени продукти (перорални и инсулин). Може да се наложи коригиране на дозите на противодиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодически след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC₀₋₂₄ и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадреналин)

Ефекта на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (например тубокурарин).

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (например пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол).

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да увеличи серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приемане на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и диазоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичните ефекти на бета-блокерите и диазоксида. Антихолинергичните лекарствени продукти (например атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантин.9.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресирация им ефект.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на Tolucombi при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминават към

алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната пропускливост, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбозитопения. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия, поради риск от понижаване на плазменния обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Tolucombi в периода на кърмене, Tolucombi не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на Tolucombi по време на бременност не се препоръчва. Ако Tolucombi се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисатран и хидрохлоротиазид върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се шофира или работи с машини трябва да се вземе под внимание, че при антихипертензивна терапия, като Tolucombi макар и рядко, могат да се проявят замайване или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замайване. Сериозен ангиоедем може да настъпи рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на Tolucombi е сравнима с тази на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба само на телмисартан в рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 1 471 пациенти, разпределени на случаен принцип за лечение с телмисартан плюс хидрохлоротиазид (835) или само с телмисартан (636). Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Кратко изложение на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системно-органната класификация. При лечение с Tolucombi могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му съставки, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Инфекции и инфестации

Редки: бронхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система:

Редки: обостряне или активиране на системен лупус еритематодес¹

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хипокалиемия

Редки: хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: безпокойство

Редки: депресия

Нарушения на нервната система

Чести: замайване

Нечести: синкоп, парестезия

Редки: безсъние, нарушения на съня

Нарушения на очите

Редки: нарушения на зрението, замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия, аритмии

Съдови нарушения

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея

Редки: респираторен дистрес (включително пневмонити и белодробен оток)

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария, сухота в устата, флатуленция

Редки: абдоминална болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит

Хепато-билиарни нарушения

Редки: абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение²

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: ангиоедем (също и с фатален изход), еритема, пруритус, обрив, хиперхидроза, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Нечести: болки в гърба, мускулни спазми, миалгия

Редки: артралгия, мускулни крампи, болка в крайник

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Гръдна болка

Редки: грипоподобно заболяване, болка

Изследвания

Нечести: повишена пикочна киселина в кръвта

Редки: повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробни ензими

1: на база на постмаркетинговия опит

2: за допълнително описание, моля вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции*”

Допълнителна информация за всеки от компонентите

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Tolucombi, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на този продукт.

Телмисартан:

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4 %), е сравнима с плацебо (43,9 %) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-долу нежелани реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 години, или по-възрастни с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти:

Инфекции и инфестации

Нечести: инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища включително цистит

Редки: сепсис включително с фатален изход³

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Редки: еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност, анафилактични реакции

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хиперкалиемия

Редки: хипогликемия (при пациенти, болни от диабет)

Сърдечни нарушения

нечести: брадикардия

Нарушения на нервната система

редки: сънливост

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица

Много редки: интерстициална белодробна болест³

Стомашно-чревни нарушения

Редки: стомашен дискомфорт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Редки: артроза, болки в сухожилията

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: бъбречно увреждане (включително остра бъбречна недостатъчност)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

Изследвания

Редки: понижен хемоглобин

3: за допълнително описание, моля вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции*”

Хидрохлортиазид:

Хидрохлортиазид може да причини или обостри състояние на хиповолемия, което от своя страна може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции с неизвестна честота, съобщавани при самостоятелната употреба на хидрохлортиазид, са:

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: сиалоаденит

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактични реакции, свръхчувствителност

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна честота: недостатъчно контролиран захарен диабет

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: анорексия, понижен апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиповолемия

Психични нарушения

С неизвестна честота: безпокойство

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: замайване

Нарушения на очите

С неизвестна честота: ксантопсия

Съдови нарушения

С неизвестна честота: некротизиращ васкулит

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: панкреатит, стомашен дискомфорт

Хепато-билиарни нарушения

С неизвестна честота: хепатоцелуларна жълтеница, холестатична жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

С неизвестна честота: слабост

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: пирексия

Изследвания

С неизвестна честота: повишени нива на триглицериди

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Абнормна чернодробна функция / чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции.

Сепсис

В проучването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е установена.

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора. Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Не е установено до каква степен хидрохлоротиазид се отделя при хемодиализа.

Симптоми:

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия, а също се съобщават и брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолиемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение:

Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овлабяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA07

Tolusombi е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист телмисартан и тиазиден диуретик хидрохлоротиазид. При комбинирането им тези съставки имат адитивен антихипертензивен ефект, което води до по-голямо намаляване на кръвното налягане отколкото, ако са приложени поотделно. Tolusombi, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективна и плавна редуция на кръвното налягане.

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT1). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT1 рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT2 и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира

човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин I6 конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При здрави хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект. Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

В проучването “Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт” (“Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% спрямо 0,49% [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите на плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

За сега не са установени ефектите на телмисартан върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, засега не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху бъбречните тубуларни механизми на електролитна реабсорбция, като директно повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, увеличава активността на плазмения ренин, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че едновременното приложение на телмисартан, чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, води до обратимост в загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2-ия час, като върховия ефект се

наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа. 17 Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболяемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинация телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост не са известни.

5.2. Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и телмисартан при здрави субекти не променя фармакокинетиката на която и да е от съставките.

Абсорбция

Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редуцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg доза и около 19% при 160 mg доза. Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редуция в AUC да предизвика редуция в терапевтичната ефикасност. Фармакокинетиката при перорално приложение на дози 20 – 160 mg е не-линейна като се наблюдава непропорционално увеличаване на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) с повишаване на дозата. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазид се постигат в рамките на приблизително 1,0 – 3,0 часа след перорален прием на Tolucombi. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на хидрохлоротиазид, е около 60%.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5 %), главно с албумин и алфа1 кисел глюкопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 l. Хидрохлоротиазид се свързва в 68% с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация като образува фармакологично неактивен ацилглюкорунид. Глюкорунидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при човека. След еднократна доза белязан с радиоактивен въглерод, ¹⁴C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ¹⁴C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (> 97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталния плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1 500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира изцяло непроменен с урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира непроменена до 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот е 10 – 15 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между по-млади и пациенти на възраст над 65 години.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2 –3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните проучвания, обаче, при жени не се наблюдават значимо увеличен отговор на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага прецизиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени нива на хидрохлоротиазид, отколкото при мъже. Това обаче няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънса на телмисартан. Според ограничения опит при пациенти с леко до средно и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min, средно около 50 ml/min), не се налага коригиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция. Телмисартан не може да бъде отделен при хемодиализа. При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживота на елиминиране на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационния полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100 %. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецепторите са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юктагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Няма доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност на телмисартан при изпитвания *in vitro* и карциногенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели. Въпреки това, натрупания опит от използването на хидрохлоротиазид при човека не дава доказателства за връзка между употребата му и повишена честота на неоплазмите.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вж. точка 4.6.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилцелулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Манитол
Меглумин
Повидон (К30)
Червен железен оксид (Е172)
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Натриев хидроксид (Е534)
Натриев стеарил фумарат
Сорбитол (Е420)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (ОРА/АI/PVC фолио//АI фолио) с 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 98 таблетки в кутия.
Блистери (ОРА/АI/РЕ фолио със сушител //АI фолио) с 14 и 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА): <http://www.ema.europa.eu/21>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolucombi 80 mg/12,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (*telmisartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 114 mg лактоза (като монохидрат) и 294,08 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

80 mg/12.5 mg таблетки: Бели до почти бели или розово-бели от едната страна и мраморирано розови на противоположната страна на двуслойни, двойноизпъкнали, овални таблетки, тазмери на таблетката 18 mm x 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт Tolucombi е с фиксирани дози (80 mg телмисартан /12,5 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно само с телмисартан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Tolucombi се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при прием само на телмисартан. Преди да се премине към този комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може директно да се премине от монотерапията към прием на комбинирания лекарствен продукт.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на телмисартан 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на телмисартан 80 mg.

Специални популации:

Пациенти с бъбречно увреждане

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречните функции (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава Tolucombi 40 mg/12,5 mg веднъж дневно. Tolucombi не е показан за лечение на пациенти с тежки чернодробни нарушения. Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на Tolucombi при деца и юноши на възраст под 18 години. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Tolucombi са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Tolucombi не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна инсуфициенция (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс. Освен това, Tolucombi трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения в чернодробната функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в тези случаи малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна

кома. Няма клинични данни за използването на Tolucombi при пациенти с чернодробни нарушения.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Tolucombi не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни по отношение на приложението на Tolucombi при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на Tolucombi при пациенти с леки до средно тежки бъбречни нарушения, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на Tolucombi.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При предразположени пациенти, особено, ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система се съобщава за хипотония, синкоп, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в резултат на инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Затова не се препоръчва двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. чрез приемане на телмисартан с други блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон). Препоръчва се внимателно проследяване на бъбречната функция, в случай, че едновременното приложение се приеме за наложително.

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система предизвиква остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиция на системата ренин-ангиотензин. Поради това, употребата на Tolucombi не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това, при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти и терапия с телмисартан, може да настъпи хипогликемия. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или

антидиабетните лекарства, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди. Все пак, при доза 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в Tolucombi, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или разгърнатата подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се провежда периодично проследяване на нивата на електролитите в серума. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Началните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, сънливост, замаяване, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- **Хипокалиемия**

Въпреки че, при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременното лечение с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат неадекватно количество електролити през устата и при пациенти, които едновременно се лекуват с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- **Хиперкалиемия**

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на Tolucombi) към ангиотензин II (AT1) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с Tolucombi, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на солта, съдържащи калий трябва да бъдат внимателно прилагани по време на лечение с Tolucombi (вж. точка 4.5).

- **Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза**

Няма данни, че Tolucombi може да редуцира или предотврати предизвиканата от диуретици хипонатриемия. Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- **Хиперкалциемия**

Тиазидите могат да намалят излъчването на калций с урината и да доведат до преходни и леки увеличения на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведе изследване на паратироидните функции трябва да се прекрати приема на тиазиди.

- **Хипомагнезиемия**

Тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Сорбитол и лактоза монохидрат

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат и сорбитол. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза и/или с наследствена непоносимост към галактоза, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Други

Както при други антихипертензивни агенти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично кардиоваскуларно заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Общи

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на терапията, ако се появи реакция на фоточувствителност в периода на лечение. Ако се счита за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Късогледство и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим са наблюдавани обратими повишения на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Съобщавани са редки случаи и с ангиотензин II рецепторни антагонистин (включително Tolucombi). Едновременното прилагане на литий и Tolucombi не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

Лекарствени продукти, които водят до загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ).

Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (например ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соливи заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий).

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий

Препоръчва се периодично проследяване на нивата на серумния калий и ЕКГ когато Tolucombi се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (например дигиталисови гликозиди, антиаритмични) и следните лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes (включващи някои антиаритмични), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes:

- клас Ia антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други: (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV)

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата отгиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства. Противодиабетни лекарствени продукти (перорални и инсулин). Може да се наложи коригиране на дозите на противодиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC₀₋₂₄ и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадrenalин)

Ефекта на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (например тубокурарин).

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (например пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол).

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да увеличи серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приемане на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и диазоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичните ефекти на бета-блокерите и диазоксида. Антихолинергичните лекарствени продукти (например атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантин.9.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресирация им ефект.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на Tolucombi при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по

време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната пропускливост, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Tolucombi в периода на кърмене, Tolucombi не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете. Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на Tolucombi по време на бременност не се препоръчва. Ако Tolucombi се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисатран и хидрохлоротиазид върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се шофира или работи с машини трябва да се вземе под внимание, че при антихипертензивна терапия, като Tolucombi макар и рядко, могат да се проявят замайване или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замайване. Сериозен ангиоедем може да настъпи рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на Tolucombi е сравнима с тази на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба само на телмисартан в рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 1 471 пациенти, разпределени на случаен принцип за лечение с телмисартан плюс хидрохлоротиазид (835) или само с телмисартан (636). Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Кратко изложение на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системно-органната класификация. При лечение с Tolucombi могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му съставки, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Инфекции и инфестации

Редки: бронхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система:

Редки: обостряне или активиране на системен лупус еритематодес¹

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хипокалиемия

Редки: хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: безпокойство

Редки: депресия

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване

Нечести: синкоп, парестезия

Редки: безсъние, нарушения на съня

Нарушения на очите

Редки: нарушения на зрението, замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия, аритмии

Съдови нарушения

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Нечести: диспнея
Редки: респираторен дистрес (включително пневмонити и белодробен оток)

Стомашно-чревни нарушения

- Нечести: диария, сухота в устата, флатуленция
Редки: абдоминална болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит

Хепато-билиарни нарушения

- Редки: абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение²

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Редки: ангиоедем (също и с фатален изход), еритема, пруритус, обрив, хиперхидроза, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

- Нечести: болки в гърба, мускулни спазми, миалгия
Редки: артралгия, мускулни крампи, болка в крайник

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата 12

- Нечести: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Нечести: Гръдна болка
Редки: грипopodobно заболяване, болка

Изследвания

- Нечести: повишена пикочна киселина в кръвта
Редки: повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробни ензими

1: на база на постмаркетинговия опит

2: за допълнително описание, моля вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции*”

Допълнителна информация за всеки от компонентите

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Tolucombi, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на този продукт.

Телмисартан:

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4 %), е сравнима с плацебо (43,9 %) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-долу нежелани реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 години, или по-възрастни с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти:

Инфекции и инфестации

- Нечести: инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища включително цистит
Редки: сепсис включително с фатален изход³

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия
Редки: еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност, анафилактични реакции

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хиперкалиемия
Редки: хипогликемия (при пациенти, болни от диабет)

Сърдечни нарушения

Нечести: брадикардия

Нарушения на нервната система

Редки: сънливост

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица
Много редки: интерстициална белодробна болест³

Стомашно-чревни нарушения

Редки: стомашен дискомфорт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Редки: артроза, болки в сухожилията

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: бъбречно увреждане (включително остра бъбречна недостатъчност)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

Изследвания

Редки: понижен хемоглобин

3: за допълнително описание, моля вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции*”

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид може да причини или обостри състояние на хиповолемия, което от своя страна може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции с неизвестна честота, съобщавани при самостоятелната употреба на хидрохлоротиазид, са:

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: сиалоаденит

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактични реакции, свръхчувствителност

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна честота: недостатъчно контролиран захарен диабет

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: анорексия, понижен апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиповолемия

Психични нарушения

С неизвестна честота: безпокойство

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: замайване

Нарушения на очите

С неизвестна честота: ксантопсия

Съдови нарушения

С неизвестна честота: некротизиращ васкулит

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: панкреатит, стомашен дискомфорт

Хепато-билиарни нарушения

С неизвестна честота: хепатоцелуларна жълтеница, холестатична жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

С неизвестна честота: слабост

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: пирексия

Изследвания

С неизвестна честота: повишени нива на триглицериди

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Абнормна чернодробна функция / чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции.

Сепсис

В проучването PROFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е установена.

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора. Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Не е установено до каква степен хидрохлоротиазид се отделя при хемодиализа.

Симптоми:

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия, а също се съобщават и брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолиемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение:

Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овластяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA07

Tolusombi е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист телмисартан и тиазиден диуретик хидрохлоротиазид. При комбинирането им тези съставки имат адитивен антихипертензивен ефект, което води до по-голямо намаляване на кръвното налягане отколкото, ако са приложени поотделно. Tolusombi, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективна и плавна редукция на кръвното налягане.

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT1). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT1 рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT2 и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин 16 конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При здрави хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, ателолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект. Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

В проучването "Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт" ("Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% спрямо 0,49% [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите на плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

За сега не са установени ефектите на телмисартан върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, засега не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху бъбречните тубуларни механизми на електролитна реабсорбция, като директно повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, увеличава активността на плазмения ренин, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че едновременното приложение на телмисартан, чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, води до обратимост в загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2-ия час, като върховия ефект се наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа. 17 Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид

намалява риска от сърдечно-съдова заболяемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинация телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост не са известни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и телмисартан при здрави субекти не променя фармакокинетиката на която и да е от съставките.

Абсорбция

Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редуцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg доза и около 19% при 160 mg доза. Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редуция в AUC да предизвика редуция в терапевтичната ефикасност. Фармакокинетиката при перорално приложение на дози 20 – 160 mg е не-линейна като се наблюдава непропорционално увеличаване на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) с повишаване на дозата. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазид се постигат в рамките на приблизително 1,0 – 3,0 часа след перорален прием на Tolucombi. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на хидрохлоротиазид, е около 60%.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5 %), главно с албумин и алфа1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 l. Хидрохлоротиазид се свързва в 68% с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация като образува фармакологично неактивен ацилглюкорунид. Глюкорунидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при човека. След еднократна доза белязан с радиоактивен въглерод, ¹⁴C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата. Изоензимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ¹⁴C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (> 97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталния плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1 500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира изцяло непроменен с урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира непроменена до 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот е 10 – 15 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между по-млади и пациенти на възраст над 65 години.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2–3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните проучвания, обаче, при жени не се наблюдават значимо увеличен отговор на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага прецизиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени нива на хидрохлоротиазид, отколкото при мъже. Това обаче няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънса на телмисартан. Според ограничения опит при пациенти с леко до средно и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30–60 ml/min, средно около 50 ml/min), не се налага коригиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция. Телмисартан не може да бъде отделен при хемодиализа. При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживота на елиминиране на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационния полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100%. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецепторите са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юктагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Няма доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност на телмисартан при изпитвания *in vitro* и карциногенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели. Въпреки това, натрупания опит от използването на хидрохлоротиазид при човека не дава доказателства за връзка между употребата му и повишена честота на неоплазмите.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вж. точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилцелулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Манитол
Меглумин
Повидон (К30)
Червен железен оксид (Е172)
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Натриев хидроксид (Е534)
Натриев стеарил фумарат
Сорбитол (Е420)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (ОРА/АI/PVC фолио//АI фолио) с 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 98 таблетки в кутия.
Блистери (ОРА/АI/РЕ фолио със сушител //АI фолио) с 14 и 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА): <http://www.ema.europa.eu/21>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolucombi 80 mg/25 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (*telmisartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 114 mg лактоза (като монохидрат) и 294,08 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

80 mg/25 mg таблетки: Жълти до жълто-бели от едната страна и мраморирано жълти на противоположната страна на двуслойни, двойноизпъкнали, овални таблетки, тазмери на таблетката 18 mm x 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт Tolucombi е с фиксирани дози (80 mg телмисартан /25 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Tolucombi 80 mg/12.5 mg (80 mg телмисартан/12.5 mg хидрохлортиазид) или при възрастни, които предварително са стабилизирани чрез самостоятелно използване на телмисартан и хидрохлортиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Tolucombi се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при прием само на телмисартан. Преди да се премине към този комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може директно да се премине от монотерапията към прием на комбинирания лекарствен продукт.

- Tolucombi 80 mg/25 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на Tolucombi 80 mg/12.5 mg или при пациенти, които предварително са стабилизирани чрез самостоятелно използване на телмисартан и хидрохлортиазид.

Tolucombi е също достъпен в дозови концентрации 40 mg/12.5 mg и 80 mg/ 12.5 mg.

Специални популации:

Пациенти с бъбречно увреждане

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречните функции (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава Tolucombi 40 mg/12,5 mg веднъж дневно. Tolucombi не е показан за лечение на пациенти с тежки чернодробни нарушения. Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на Tolucombi при деца и юноши на възраст под 18 години. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Tolucombi са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Tolucombi не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна инсуфициенция (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс. Освен това, Tolucombi трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения в чернодробната функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в

тези случаи малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома. Няма клинични данни за използването на Tolucombi при пациенти с чернодробни нарушения.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Tolucombi не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни по отношение на приложението на Tolucombi при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на Tolucombi при пациенти с леки до средно тежки бъбречни нарушения, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на Tolucombi.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При предразположени пациенти, особено, ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система се съобщава за хипотония, синкоп, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в резултат на инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Затова не се препоръчва двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. чрез приемане на телмисартан с други блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон). Препоръчва се внимателно проследяване на бъбречната функция, в случай, че едновременното приложение се приеме за наложително.

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система предизвиква остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиция на системата ренин-ангиотензин. Поради това, употребата на Tolucombi не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това, при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти и терапия с телмисартан, може да настъпи хипогликемия. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или

антидиабетните лекарства, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди. Все пак, при доза 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в Tolucombi, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или разгърнатата подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се провежда периодично проследяване на нивата на електролитите в серума. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Началните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, сънливост, замаяване, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- **Хипокалиемия**

Въпреки че, при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременното лечение с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат неадекватно количество електролити през устата и при пациенти, които едновременно се лекуват с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- **Хиперкалиемия**

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на Tolucombi) към ангиотензин II (AT1) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с Tolucombi, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на солта, съдържащи калий трябва да бъдат внимателно прилагани по време на лечение с Tolucombi (вж. точка 4.5).

- **Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза**

Няма данни, че Tolucombi може да редуцира или предотврати предизвиканата от диуретици хипонатриемия. Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- **Хиперкалциемия**

Тиазидите могат да намалят излъчването на калций с урината и да доведат до преходни и леки увеличения на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведе изследване на паратироидните функции трябва да се прекрати приема на тиазиди.

- **Хипомагнезиемия**

Тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Сорбитол и лактоза монохидрат

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат и сорбитол. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза и/или с наследствена непоносимост към галактоза, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Други

Както при други антихипертензивни агенти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично кардиоваскуларно заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Общи

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на терапията, ако се появи реакция на фоточувствителност в периода на лечение. Ако се счита за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Късогледство и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим са наблюдавани обратими повишения на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Съобщавани са редки случаи и с ангиотензин II рецепторни антагонистин (включително Tolucombi). Едновременното прилагане на литий и Tolucombi не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

Лекарствени продукти, които водят до загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ).

Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (например ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соливи заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий).

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий

Препоръчва се периодично проследяване на нивата на серумния калий и ЕКГ когато Tolucombi се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (например дигиталисови гликозиди, антиаритмични) и следните лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes (включващи някои антиаритмични), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes:

- клас Ia антиаритмични (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други: (например бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV)

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата оттиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства. Противодиабетни лекарствени продукти (перорални и инсулин). Може да се наложи коригиране на дозите на противодиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC₀₋₂₄ и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадреналин)

Ефекта на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (например тубокурарин).

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (например пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол).

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да увеличи серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приемане на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и диазоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичните ефекти на бета-блокерите и диазоксида. Антихолинергичните лекарствени продукти (например атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантин.9.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресиращия им ефект.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на Tolucombi при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по

време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната пропускливост, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Tolucombi в периода на кърмене, Tolucombi не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете. Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на Tolucombi по време на бременност не се препоръчва. Ако Tolucombi се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисатран и хидрохлоротиазид върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се шофира или работи с машини трябва да се вземе под внимание, че при антихипертензивна терапия, като Tolucombi макар и рядко, могат да се проявят замайване или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замайване. Сериозен ангиоедем може да настъпи рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Честотата и вида на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при употребата на телмисартан / хидрохлортиазид 80 mg/25 mg е била сравнима с тази при телмисартан / хидрохлортиазид was 80 mg/12.5 mg. Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расова принадлежност на пациентите.

Кратко изложение на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлортиазид, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системно-органната класификация. При лечение с Tolucombi могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му съставки, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Инфекции и инфестации

Редки: бронхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система:

Редки: обостряне или активиране на системен лупус еритематодес¹

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хипокалиемия

Редки: хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: безпокойство

Редки: депресия

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване

Нечести: синкоп, парестезия

Редки: безсъние, нарушения на съня

Нарушения на очите

Редки: нарушения на зрението, замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия, аритмии

Съдови нарушения

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея
Редки: респираторен дистрес (включително пневмонити и белодробен оток)

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария, сухота в устата, флатуленция
Редки: абдоминална болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит

Хепато-билиарни нарушения

Редки: абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение²

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: ангиоедем (също и с фатален изход), еритема, пруритус, обрив, хиперхидроза, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Нечести: болки в гърба, мускулни спазми, миалгия
Редки: артралгия, мускулни крампи, болка в крайник

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата 12

Нечести: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Гръдна болка
Редки: грипopodobно заболяване, болка

Изследвания

Нечести: повишена пикочна киселина в кръвта
Редки: повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробни ензими

1: на база на постмаркетинговия опит

2: за допълнително описание, моля вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции*”

Допълнителна информация за всеки от компонентите

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Tolucombi, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на този продукт.

Телмисартан:

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4 %), е сравнима с плацебо (43,9 %) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-долу нежелани реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 години, или по-възрастни с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти:

Инфекции и инфестации

Нечести: инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища включително цистит
Редки: сепсис включително с фатален изход³

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Редки: еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност, анафилактични реакции

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хиперкалиемия

Редки: хипогликемия (при пациенти, болни от диабет)

Сърдечни нарушения

Нечести: брадикардия

Нарушения на нервната система

Редки: сънливост

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица

Много редки: интерстициална белодробна болест³

Стомашно-чревни нарушения

Редки: стомашен дискомфорт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Редки: артроза, болки в сухожилията

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: бъбречно увреждане (включително остра бъбречна недостатъчност)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

Изследвания

Редки: понижен хемоглобин

3: за допълнително описание, моля вижте подточка Описание на избрани нежелани реакции

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид може да причини или обостри състояние на хиповолемия, което от своя страна може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции с неизвестна честота, съобщавани при самостоятелната употреба на хидрохлоротиазид, са:

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: сиалоаденит

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактични реакции, свръхчувствителност

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна честота: недостатъчно контролиран захарен диабет

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: анорексия, понижен апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиповолемия

Психични нарушения

С неизвестна честота: безпокойство

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: замайване

Нарушения на очите

С неизвестна честота: ксантопсия

Съдови нарушения

С неизвестна честота: некротизиращ васкулит

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: панкреатит, стомашен дискомфорт

Хепато-билиарни нарушения

С неизвестна честота: хепатоцелуларна жълтеница, холестатична жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

С неизвестна честота: слабост

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: пирексия

Изследвания

С неизвестна честота: повишени нива на триглицериди

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции.

Сепсис

В проучването PROFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следственна връзка обаче не е установена.

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора. Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Не е установено до каква степен хидрохлоротиазид се отделя при хемодиализа.

Симптоми:

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия, а също се съобщават и брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолиемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение:

Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овладяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA07

Tolucombi е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист телмисартан и тиазиден диуретик хидрохлоротиазид. При комбинирането им тези съставки имат адитивен антихипертензивен ефект, което води до по-голямо намаляване на кръвното налягане отколкото, ако са приложени поотделно. Tolucombi, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективна и плавна редукция на кръвното налягане.

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT1). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT1 рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT2 и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин 16 конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При здрави хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

В двойно сляпо контролирано проучване (n= 687 пациенти оценявани за ефикасност), при хора, при които липсва отговор към комбинацията от 80 mg/12.5 mg, е наблюдавано ефект на плавно понижаване на кръвното налягане от комбинацията 80 mg/25 mg, сравнен с продължително лечение с комбинацията от 80 mg/12.5 mg, като налягане от 2.7/1.6 mmHg (SBP/DBP) е било демонстрирано (разлика в коригираната средна промяна, спрямо изходното ниво). В последващ опит в комбинация от 80 mg/25 mg, кръвното налягане е било намалено (като резултат е общо намаляване от 11.5/9.9 mm Hg (SBP/DBP).

В обобщен анализ на две сходни 8-седмични двойно-слепи контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлортиазид 160 mg/25 mg (n= 2121 пациенти, оценявани за ефикасност), е демонстрирано значително намаляване на кръвното налягане от 2.2/1.2 mm Hg (SBP/DBP) (съответно разлика в коригираната средна промяна, спрямо изходното ниво) в полза на комбинацията валсартан/хидрохлортиазид 80 mg/25 mg.

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект. Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертирацията ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

В проучването “Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт” (“Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PROFESS)) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% спрямо 0,49% [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите на плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

За сега не са установени ефектите на телмисартан върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, засега не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху бъбречните тубуларни механизми на електролитна реабсорбция, като директно повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, увеличава активността на плазмения ренин, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че едновременното приложение на телмисартан, чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, води до обратимост в загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2-ия час, като върховия ефект се наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа. 17 Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинация телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост не са известни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и телмисартан при здрави субекти не променя фармакокинетиката на която и да е от съставките.

Абсорбция

Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редуцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg доза и около 19% при 160 mg доза. Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редуция в AUC да предизвика редуция в терапевтичната ефикасност. Фармакокинетиката при перорално приложение на дози 20 – 160 mg е не-линейна като се наблюдава непропорционално увеличаване на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) с повишаване на дозата. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазид се постигат в рамките на приблизително 1,0 – 3,0 часа след перорален прием на Tolucombi. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на хидрохлоротиазид, е около 60%.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5 %), главно с албумин и алфа1 кисел глюкопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 l. Хидрохлоротиазид се свързва в 68% с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация като образува фармакологично неактивен ацилглюкорунид. Глюкорунидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при човека. След еднократна доза белязан с радиоактивен въглерод. ¹⁴C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ¹⁴C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (> 97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталния плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1 500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира изцяло непроменен с урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира непроменена до 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min.

Терминалният елиминационен полуживот е 10 – 15 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между по-млади и пациенти на възраст над 65 години.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2 –3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните проучвания, обаче, при жени не се наблюдават значимо увеличен отговор на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага прецизиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени нива на хидрохлоротиазид, отколкото при мъже. Това обаче няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънса на телмисартан. Според ограниченият опит при пациенти с леко до средно и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min, средно около 50 ml/min), не се налага коригиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция. Телмисартан не може да бъде отделен при хемодиализа. При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживота на елиминиране на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационният полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100%. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани допълнителни клинични изпитвания с продукт с фиксирана комбинация 80 mg/25 mg.

Предишни предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецепторите са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са

наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Няма доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност на телмисартан при изпитвания *in vitro* и карциногенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели. Въпреки това, натрупаният опит от използването на хидрохлоротиазид при човека не дава доказателства за връзка между употребата му и повишена честота на неоплазмите.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вж. точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилцелулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Манитол
Меглумин
Повидон (К30)
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Натриев хидроксид (Е534)
Натриев стеарил фумарат
Сорбитол (Е420)
Жълт железен оксид (Е172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (ОРА/А1/PVC фолио//А1 фолио) с 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 98 таблетки в кутия.
Блистери (ОРА/А1/РЕ фолио със сушител //А1 фолио) с 14 и 98 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА): <http://www.ema.europa.eu/21>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Krka Polska Sp.z. o.o.
ul. Równoległa 5
Warszawa
Полша

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Към момента на издаване на разрешението за употреба не се изисква подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт. Притежателят на разрешението за употреба, обаче, трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт, ако продуктът е включен в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР. Актуализиран ПУР трябва да се подава веднъж годишно до подновяване.

Когато подаването на периодичен актуализирани доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те трябва да се подават едновременно.

Освен това, актуализиран ПУР се подава:
при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolusombi 40 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Блистер (OPA/Al/PVC фолио//Al фолио):

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
60 таблетки
84 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

Блистер (OPA/Al/PE фолио с дисекант//Al фолио):

14 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Само на блистерите съдържащи 7 таблетки

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolusombi 80 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Блистер (OPA/Al/PVC фолио//Al фолио):

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
60 таблетки
84 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

Блистер (OPA/Al/PE фолио с дисекант//Al фолио):

14 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolucombi 80 mg/12,5 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Само на блистерите съдържащи 7 таблетки

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolusombi 80 mg/25 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Блистер (OPA/Al/PVC фолио//Al фолио):

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
60 таблетки
84 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

Блистер (OPA/Al/PE фолио с дисекант//Al фолио):

14 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tolucombi 80 mg/25 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolucombi 80 mg/25 mg таблетки
телмисартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Само на блистерите съдържащи 7 таблетки

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Tolucombi 40 mg/12,5 mg таблетки

Tolucombi 80 mg/12,5 mg таблетки

Tolucombi 80 mg/25 mg таблетки

телмисартан/хидрохлоротиазид (telmisartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Tolucombi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Tolucombi
3. Как да приемате Tolucombi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tolucombi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tolucombi и за какво се използва

Tolucombi е комбинация от две активни вещества в една таблетка – телмисартан и хидрохлоротиазид. И двете вещества помагат да се контролира високото кръвно налягане.

- Телмисартан принадлежи към група лекарствени продукти, наречени рецепторни антагонисти на ангиотензин II. Ангиотензин II е вещество, образувано във Вашия организъм, което предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното Ви налягане. Телмисартан блокира ефекта на ангиотензин II така, че кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства, наречени тиазидни диуретици, които предизвикват увеличаване на отделяното количество урина, водещо до понижаване на кръвното Ви налягане.

Ако не се лекува, високото кръвно налягане може да увреди кръвоносните съдове в редица органи, което понякога може да доведе до сърдечни пристъпи, сърдечна или бъбречна недостатъчност, мозъчен инсулт и слепота. Симптоми, в резултат на високо кръвно налягане, обикновено не се наблюдават преди да възникнат увреждания в органите. Поради това е важно редовно да се измерва кръвното налягане, за да се провери дали то е в нормални граници.

Tolucombi се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при възрастни, чието кръвно налягане не се контролира достатъчно, когато телмисартан се използва самостоятелно.

Tolucombi се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при

възрастни, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от Tolucombi 80 mg/12.5 mg или при пациенти, които предварително са стабилизирани чрез самостоятелното използване на телмисартан и хидрохлортиазид.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Tolucombi

Не приемайте Tolucombi:

- ако сте алергични към телмисартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към хидрохлоротиазид или към други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако сте бременна след третия месец (по-добре да избягвате употребата на Tolucombi и в ранна бременност - вижте раздел Бременност)
- ако имате тежки чернодробни проблеми като холестаза или жлъчна обструкция (проблем с дренажа на жлъчката от жлъчния мехур) или каквото и да е друго тежко чернодробно заболяване
- ако имате тежко бъбречно заболяване
- ако Вашият лекар установи, че имате ниски нива на калий или високи нива на калций в кръвта, които не се повлияват от лечение

Информирайте Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Tolucombi, ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, ако страдате или някога сте страдали от някое от следните състояния или заболявания:

- ниско кръвно налягане (хипотония), което е възможно да възникне, ако сте дехидратирани (прекомерна загуба на вода от организма) или ако имате недостиг на соли, поради лечение с диуретици (обезводняващи лекарства), диета с ниско съдържание на сол, диария, повръщане или хемодиализа.
- бъбречно заболяване или бъбречен трансплантат
- стеноза на реналната артерия (стесняване на кръвоносните съдове на единия или на двата бъбрека)
- чернодробно заболяване
- сърдечни проблеми
- диабет
- подагра
- повишени нива на алдостерон (задържане на вода и соли в тялото, придружено от дисбаланс на различни минерали в кръвта)
- системен лупус еритематодес (наричан още “лупус” или “СЛЕ”), заболяване при което собствената имунна система атакува организма
- активната съставка хидрохлортиазид може да причини нетипични реакции, имащи за резултат намаляване на зрението и болка в очите. Това могат да бъдат симптоми на повишено налягане във вашето око и може да се прояви от няколко часа до седмици от започване приема на Tolucombi. Ако не се лекува, това може да причини постоянна загуба на зрение.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Tolucombi не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема след третия месец от

бременността, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва в този период (вижте раздел Бременност).

Лечението с хидрохлоротиазид може да доведе до електролитен дисбаланс на Вашия организъм. Типичните симптоми на водно-електролитен дисбаланс включват сухота в устата, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, гадене (повдигане), повръщане, мускулна умора и сърцебиене (повече от 100 удара в минута). Трябва да съобщите на Вашия лекар, ако почувствате някой от тези симптоми.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако установите повишена чувствителност на кожата си при излагане на слънце, със симптоми на слънчево изгаряне (такива като зачервяване, сърбеж, оток, обрив), които се появяват по-често от обикновено.

В случай на операция или анестезия, трябва да съобщите на Вашия лекар, че приемате Tolucombi.

Tolucombi може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожки пациенти.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Tolucombi при деца и юноши до 18 години.

Други лекарства и Tolucombi

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези лекарства или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да е необходимо да спрете използването на някое от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, посочени по-долу, когато се използват едновременно с Tolucombi.

- лекарства, съдържащи литий, използвани за лечение на някои типове депресия
- лекарства, свързани с ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), например други диуретици (обезводняващи лекарства), слабителни (например рициново масло), кортикостероиди (например преднизон), АКТХ (хормон), амфотерицин (противогъбично лекарство), карбеноксолон (използван за лечение на язви в устата), пеницилин G натрий (антибиотик), салицилова киселина и нейните производни
- калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи соли заместители, ACE инхибитори, които могат да повишат нивото на калий в кръвта
- лекарства за сърцето (например дигоксин) или лекарства за контролиране на сърдечния ритъм (например хинидин, дизопирамид)
- лекарства, използвани при умствени разстройства (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин)
- други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, стероиди, обезболяващи лекарства, лекарства за лечение на рак, подагра или артрит и добавки с витамин D.

Tolucombi може да увеличи ефекта на понижаване на кръвното налягане на други лекарства и трябва да се посъветвате с Вашия лекар, ако е необходимо да се коригира дозата на другото лекарство, докато приемате Tolucombi.

Ефектът на Tolucombi може да бъде намален, когато се прилага с НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства като аспирин или ибупрофен).

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Обикновено, Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Tolucombi преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство, вместо Tolucombi. Tolucombi не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Tolucombi не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Някои хора се чувстват замаяни или изморени когато приемат Tolucombi. Ако се почувствате замаяни или изморени, не шофирайте и не работете с машини.

Tolucombi съдържа лактоза монохидрат и сорбитол.

Ако имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете приема на **Tolucombi**.

3. Как да приемате Tolucombi

Винаги приемайте Tolucombi точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчаната доза Tolucombi е една таблетка дневно. Опитайте се да приемате таблетка по едно и също време всеки ден. Може да приемате Tolucombi със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода или друга безалкохолна напитка. Важно е да приемате Tolucombi всеки ден, докато Вашия лекар не Ви посъветва друго.

Ако Вашия черен дроб не функционира правилно, обичайната доза не трябва да надвишава 40 mg/12,5 mg веднъж дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tolucombi

Ако случайно приемете твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или с най-близкия център за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Tolucombi

Ако забравите да приемете една доза, не се безпокойте. Вземете дозата веднага щом се сетите и след това продължете приема по обичайния начин. Ако не приемете Вашата таблетка същия ден, вземете обичайната доза на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни и изискват вниманието на лекар.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако при Вас се появи някой от следните симптоми.

Сепсис* (често наричан “отравяне на кръвта” е тежка инфекция с възпалителен процес в цялото тяло), бързо подуване на кожата и лигавицата (ангиоедем); тези нежелани реакции са редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души), но много сериозни. Пациентите трябва да преустановят приема на лекарството и незабавно да се консултират с лекар. Ако не се лекуват, тези реакции може да бъдат фатални. Повишена честота на сепсис се наблюдава само при телмисартан, но все пак не може да бъде изключена при Tolucombi.

Възможни нежелани реакции на Tolucombi

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Замайване

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Понижени нива на калий в кръвта, тревожност, припадък (синкоп), усещане за мравучкане и изтръпване на крайниците (парестезия), световъртеж (вертиго), ускорен пулс (тахикардия), нарушения на сърдечния ритъм, ниско кръвно налягане, внезапно понижаване на кръвното налягане при изправяне, задух (диспнея), диария, сухота в устата, газове, болка в гърба, мускулни спазми, мускулна болка, еректилна дисфункция (неспособност за получаване или запазване на ерекция), болка в гръдния кош, повишено ниво на пикочна киселина в кръвта.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

Възпаление на белия дроб (bronхит), активиране или влошаване на системен лупус еритематодес (заболяване, при което собствената имунната система атакува организма, което причинява болка в ставите, кожен обрив и треска), възпалено гърло, възпалени синуси, чувство за тъга (депресия), безсъние, зрителни смущения, затруднено дишане, коремна болка, запек, подуване на корема (диспепсия), гадене, възпаление на стомаха (гастрит), нарушения на чернодробната функция (при пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана реакция), бързо подуване на кожата и лигавицата, което може да доведе до смърт (ангиоедем, също и с фатален изход), зачервяване на кожата (еритема), алергични реакции като сърбеж или обрив, повишено потоотделяне, копривна треска (уртикария), болка в ставите (артралгия) и болка в крайниците, мускулни крампи, грипоподобно заболяване, болка, повишено ниво на пикочна киселина, ниско ниво на натрий, повишено ниво на креатинин, чернодробни ензими или креатин фосфокиназа в кръвта.

Нежелани реакции, докладвани за всеки отделен компонент, може да са потенциални нежелани реакции за Tolucombi, дори и да не са наблюдавани по време на клиничните проучвания за този продукт.

Телмисартан

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават при пациенти, приемащи само телмисартан:

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Инфекционна горните дихателни пътища (например възпалено гърло, възпалени синуси, простуда), инфекции на пикочните пътища, намален брой на червените кръвни клетки (анемия), повишени нива на калий, забавен пулс (брадикардия), бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, слабост, кашлица.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

Сепсис* (често наричан “отравяне на кръвта” е тежка инфекция с възпалителен процес в цялото тяло, която може да доведе до смърт), намален брой на тромбоцитите (тромбоцитопения), увеличен брой на определени бели кръвни клетки (еозинофилия), сериозни алергични реакции (например свръхчувствителност, анафилактична реакция, лекарствен обрив), понижени нива на кръвна захар (при пациенти с диабет), разстроен стомах, екзема (кожно нарушение), артроза, възпаление на сухожилията, понижен хемоглобин (кръвен протеин), сънливост.

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

Прогресивно срастване на белодробната тъкан (интерстициална белодробна болест)**

*Събитието може да е случайно или да е свързано с непознат до момента механизъм.

**Случаи на прогресивно срастване на белодробната тъкан са съобщавани по време на прием на телмисартан. Обаче, не е известно дали причината е телмисартан.

Хидрохлоротиазид

Следните нежелани реакции се съобщават при пациенти приемащи само хидрохлоротиазид.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена преценка за честотата):

Възпаление на слюнчените жлези, намален брой кръвни клетки, включително намален брой червени и бели кръвни клетки, намален брой на тромбоцитите (тромбоцитопения); сериозни алергични реакции (например свръхчувствителност, анафилактична реакция), намаляване или загуба на апетит; безпокойство, прималяване; замъглено виждане или виждане в жълто, възпаление на кръвоносните съдове (некротизиращ васкулит), възпаление на панкреаса, разстроен стомах, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), синдром, подобен на лупус (състояние, наподобяващо заболяване, наречено системен лупус еритематодес, при което собствената имунната система атакува организма); нарушения на кожата като възпалени кръвоносни съдове в кожата, повишена чувствителност към слънчева светлина или образуване на мехури и обелване на повърхностния слой на кожата (токсична епидермална некролиза), слабост, бъбречно възпаление или увредена бъбречна функция, наличие на глюкоза в урината (глюкозурия), треска, нарушен електролитен баланс, повишени нива на холестерол в кръвта, понижен кръвен обем, повишени нива на глюкоза или липиди в кръвта.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Tolucombi.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “EXP.” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tolucombi

- Активните вещества са телмисартан и хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан и 25 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: Хидроксипропилцелулоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, манитол, меглумин, повидон (K30), червен железен оксид (E172) - в 40 mg/12.5 mg and 80 mg/12.5 mg, силициев диоксид, колоиден, безводен, натриев хидроксид (E534), натриев стеарил фумарат, сорбитол (E420) и жълт железен оксид(E172) – само в 80 mg/25 mg tablets.

Как изглежда Tolucombi и какво съдържа опаковката

Tolucombi 40 mg/12,5 mg: Бели до почти бели или розово-бели от едната страна и мраморирано розови на противоположната страна на двуслойни, двойноизпъкнали, овални таблетки, тазмери на таблетката 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg: Бели до почти бели или розово-бели от едната страна и мраморирано розови на противоположната страна на двуслойни, двойноизпъкнали, овални таблетки, тазмери на таблетката 18 mm x 9 mm.

Tolucombi 80 mg/25 mg: Жълти до жълто бели от едната страна и мраморирано жълти на противоположната страна на двуслойни, двойноизпъкнали, овални таблетки, тазмери на таблетката 15 mm x 7 mm.

Блистер (OPA/Al/PVC фолио//Al фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 98 таблетки в кутия.

Блистер (OPA/Al/PE фолио с десикант//Al фолио): 14 и 98 таблетки в кутия. tablets in a box.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Тел.: + 361 (0) 355 8490

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Malta

EJ Busuttill Ltd.
Tel: +356 21445855

Danmark

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 6060

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmaceutica, S.L.
Tel: + 34 911610381

France

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

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: 00353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 39 069448827

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 371 6 733 86 10

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Nederland

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 32 3 321 63 52 (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, 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 Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

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

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>