

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete
Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 40 mg/12,5 mg tableta vsebuje 57 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 147,04 mg sorbitola (E420).

Ena 80 mg/12,5 mg tableta vsebuje 114 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 294,08 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

Dvoslojne, izbočene, ovalne tablete, bele do skoraj bele ali rožnato-bele barve na eni strani in roza marmorirane na drugi strani, velikosti 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

Dvoslojne, izbočene, ovalne tablete, bele do skoraj bele ali rožnato-bele barve na eni strani in roza marmorirane na drugi strani, velikosti 18 mm x 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Tolucombi, fiksna kombinacija (40 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida in 80 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida), je indicirano za odrasle, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s samim telmisartanom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s samim telmisartanom, jemljejo zdravilo Tolucombi. Pred prehodom na zdravljenje s fiksno kombinacijo je priporočljivo, da najprej individualno prilagodimo odmerka posameznih sestavin kombinacije. Kadar bolnikovo klinično stanje dopušča, se lahko odločimo za neposreden prehod z monoterapije na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

- Zdravilo Tolucombi 40 mg/12,5 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno nadzorovati s 40 mg telmisartana.
- Zdravilo Tolucombi 80 mg/12,5 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno nadzorovati z 80 mg telmisartana.

Ledvična okvara

Priporočamo periodične kontrolne preglede ledvičnega delovanja (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Odmerek za bolnike z blago do zmerno zmanjšanim jetrnim delovanjem ne sme prekoračiti odmerka zdravila Tolucombi 40 mg/12,5 mg 1-krat na dan. Zdravilo Tolucombi ni indicirano za bolnike s hudim jetrnim odpovedovanjem. Tiazide moramo previdno dajati bolnikom z zmanjšanim jetrnim delovanjem (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tolucombi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Jemanje tablet Tolucombi je peroralno enkrat na dan s tekočino, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na katero koli učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na druge sulfonamidne derivate (ker je hidroklorotiazid sulfonamidni derivat),
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- holestaza in obolenja z zaporo žolčevoda,
- huda jetrna okvara,
- huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min),
- refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.

Sočasna uporaba zdravila Tolucombi in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Zdravila Tolucombi ne smemo dajati bolnikom s holestazo, z obolenji z zaporo žolčevoda ali močno zmanjšanim jetrnim delovanjem (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan v glavnem izloča z žolčem. Pri njih lahko pričakujemo zmanjšan jetrni očistek telmisartana.

Zdravilo Tolucombi moramo previdno dajati tudi bolnikom z motnjami jetrnega delovanja ali napredujočo jetrno boleznijo, ker lahko že manjše spremembe ravnovesja tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo. Z zdravilom Tolucombi pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem ni izkušenj.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in ledvični presadek

Zdravila Tolucombi ne smemo dajati bolnikom z močno zmanjšanim ledvičnim delovanjem (kreatininskim očistkom < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Z uporabo zdravila Tolucombi pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. Z zdravilom Tolucombi je malo izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim ledvičnim delovanjem, zato so priporočljivi periodični kontrolni pregledi serumskih ravni kalija, kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem se lahko pojavi azotemija, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki.

Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, uživanja hrane z omejeno količino soli ter driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Tovrstna stanja je treba uravnati pred zdravljenjem z zdravilom Tolucombi.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Če sta žilni tonus in ledvično delovanje pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z zdravili, ki delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja z zdravilom Tolucombi ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za uporabo drugih vazodilatatorjev velja posebna previdnost pri dajanju zdravila Tolucombi bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Učinki na presnovo in endokrini sistem

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo, medtem ko se lahko pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki in telmisartanom, pojavi hipoglikemija. Pri teh bolnikih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali antidiabetikov. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko razvijejo klinični znaki latentnega diabetesa mellitusa.

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki povezujejo povečanje ravni holesterola in trigliceridov, vendar za odmerek po 12,5 mg, ki ga vsebuje zdravilo Tolucombi, poročajo le o minimalnih ali nikakršnih tovrstnih učinkih. Pri nekaterih bolnikih lahko jemanje tiazidov povzroči hiperurikemijo ali napad protina.

Motnje elektrolitskega ravnovesja

Enako kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, so potrebni periodični kontrolni pregledi ravni elektrolitov v serumu v ustreznih časovnih razmikih.

Tiazidi, tudi hidroklorotiazid, lahko povzročijo motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov (tudi hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki, ki kažejo na motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov, so suha usta, žeja, astenija, brezvoljnost, dremavica, nemir, mišična bolečina ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. slabost ali bruhanje (glejte poglavje 4.8).

- Hipokaliemija

Sočasno jemanje telmisartana in tiazidnih diuretikov zmanjšuje možnost razvoja hipokaliemije, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki. Možnost, da se bo hipokaliemija pojavila, je večja pri bolnikih z jetrno cirozo, s povečano diurezo ali pri bolnikih, ki peroralno ne dobivajo ustreznih odmerkov elektrolitov, in pri sočasnem zdravljenju s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (glejte poglavje 4.5).

- Hiperkaliemija

Zaradi antagonističnega delovanja telmisartana v zdravilu Tolucombi na receptorje za angiotenzin II (AT1) je možna tudi hiperkaliemija. Za zdravilo Tolucombi ne poročajo o klinično pomembni hiperkaliemiji. Dejavniki tveganja za njen razvoj so zmanjšano ledvično delovanje ali srčno popuščanje ali obe obolenji in diabetes mellitus. Če se bolniki zdravijo z zdravilom Tolucombi, moramo biti previdni pri sočasnem dajanju diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih pripravkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij (glejte poglavje 4.5).

- Hiponatriemija in hipokloremična alkalozna

Ni podatkov, ki bi kazali, da zdravilo Tolucombi zmanjša ali prepreči hiponatriemijo, ki jo povzročajo diuretiki. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

- Hiperkalciemija

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in občasno blago povečajo njegovo raven v serumu, kadar ni znanih motenj njegove presnove. Izrazita hiperkalciemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavo delovanja obščitnice je treba tiazide ukiniti.

- Hipomagneziemija

Pokazalo se je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, kar lahko povzroči hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Laktoza, sorbitol in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Tolucombi 40 mg/12,5 mg vsebuje 147,04 mg sorbitola v tableti, kar je enako 5 mg/kg/dan pri telesni masi 29,8 kg.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

Zdravilo Tolucombi 80 mg/12,5 mg vsebuje 294,08 mg sorbitola v tableti, kar je enako 5 mg/kg/dan pri telesni masi 58,8 kg. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. Bolniki, ki tehtajo 58,8 kg ali manj in imajo dedno intoleranco za fruktozo, ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Etnične razlike

Kaže, da telmisartan, tako kot drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, manj učinkovito znižuje krvni tlak pri črni kot pri drugih rasah, kar je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Splošno

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme in pri bolnikih brez te anamneze. Preobčutljivostne reakcije so verjetnejše pri bolnikih, ki imajo omenjena obolenja v anamnezi. Pri uporabi tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, poročajo o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa. Za tiazidne diuretike so poročali o primerih fotosenzibilnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzibilna reakcija, ga je priporočljivo prekiniti. Če je treba diuretik ponovno uvesti, je priporočljivo izpostavljenosti dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi ultravijoličnimi žarki.

Odstop žilnice, akutna miopija in glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamid hidroklorotiazid lahko povzroči idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptoma sta akutno poslabšanje ostrine vida ali očesna bolečina, ki se značilno pojavita v nekaj urah do nekaj tednih po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitve uporabe hidroklorotiazida. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi

tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Tolucombi ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Litij

Za sočasno jemanje litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) poročajo o reverzibilnem povečanju serumskih koncentracij litija in njegove toksičnosti. O redkih tovrstnih primerih poročajo tudi za antagoniste angiotenzina II (vključno z zdravilom Tolucombi). Sočasnega dajanja litija in zdravila Tolucombi ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Če je kombinirano zdravljenje nujno potrebno, je priporočljivo pazljivo spremljanje serumske ravni litija.

Zdravila, ki povzročajo izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. drugi kaliuretični diuretiki, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, natrijev benzilpenicilin, salicilna kislina in derivati)

Če moramo naštetih zdravila predpisati hkrati s kombinacijo hidroklorotiazida in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Ta zdravila lahko povečajo učinek hidroklorotiazida na serumski kalij (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki lahko povečajo raven kalija ali povzročijo hiperkaliemijo (npr. zaviralci ACE; diuretiki, ki varčujejo s kalijem; kalijevi pripravki; nadomestki soli, ki vsebujejo kalij; ciklosporin ali druga zdravila, kot je natrijev heparinat)

Če moramo naštetih zdravila predpisati hkrati s kombinacijo hidroklorotiazida in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Izkušnje z drugimi zdravili, ki zavirajo delovanje renin-angiotenzinskega sistema, kažejo, da lahko sočasno dajanje teh zdravil poveča raven kalija v serumu, in jih zato ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na delovanje katerih vplivajo motnje serumskega kalija:

Priporočamo periodično spremljanje ravni kalija v serumu in EKG, kadar dajemo zdravilo Tolucombi hkrati z zdravili, na delovanje katerih vplivajo motnje serumskega kalija (npr. z glikozidi digitalisa ali antiaritmiki). Enako velja za jemanje z naslednjimi zdravili, ki lahko povzročijo torsades de pointes (med njimi tudi z nekaterimi antiaritmiki), ker je hipokaliemija predisponirajoči dejavnik za pojav torsades de pointes:

- antiaritmiki skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- drugo (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Glikozidi digitalisa

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki jo povzročajo tiazidi, poveča možnost nastanka aritmije, inducirane z digitalisom (glejte poglavje 4.4).

Digoksin

Pri sočasni uporabi telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Drugi antihipertenzivi

Telmisartan lahko poveča hipotenzivni učinek drugih antihipertenzivov.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Antidiabetiki (peroralni antidiabetiki in insulin)

Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Metformin

Moramo ga dajati previdno zaradi nevarnosti laktatne acidoze, ki jo povzroči funkcionalna motnja ledvičnega delovanja, povezana s hidroklorotiazidom.

Holestiramin in holestipolove smole

V prisotnosti anionskih izmenjalnih smol je motena absorpcija hidroklorotiazida.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno, zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo diuretične, natriuretične in antihipertenzivne učinke tiazidnih diuretikov ter antihipertenzivne učinke antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo previdno dajati zlasti starejšim bolnikom. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Simpatikomimetiki (npr. noradrenalin)

Njihov učinek se lahko zmanjša.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Zdravila za zdravljenje protina (npr. probenecid, sulfipirazon in alopurinol)

Včasih je treba prilagoditi odmerek urikozurikov, ker lahko hidroklorotiazid poveča raven sečne kisline v serumu. Včasih je treba povečati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasno dajanje tiazida lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki lahko zaradi manjšega izločanja povečajo raven kalcija v serumu. Če so kalcijevi nadomestki ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem, (npr. zdravljenje z vitaminom D) nujno potrebni, je treba spremljati serumsko raven kalcija in njegov odmerek ustrezno prilagoditi.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Tiazidi lahko povečajo hiperglikemični učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in diazoksida.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo motiliteto prebavil in upočasnijo praznjenje želodca.

Amantadin

Tiazidi lahko povečajo nevarnost neželenih učinkov amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvica in povečajo njihove mielosupresivne učinke.

Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin. Poleg tega alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Tolucombi pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija). (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale antagonistom angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo. Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi možnosti zmanjšanja plazemskega volumna in pojava placentne hipoperfuzije, če ni ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v

redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

Dojenje

Ker o uporabi zdravila Tolucombi med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostne lastnosti so bolj raziskane.

Majhna količina hidroklorotiazida se izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročajo pospešeno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporabe zdravila Tolucombi med dojenjem ne priporočajo. Če doječe matere zdravilo Tolucombi uporabljajo med dojenjem, morajo biti njegovi odmerki karseda majhni.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov telmisartana in hidroklorotiazida na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tolucombi lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Tolucombi lahko včasih povzroči omotico ali dremavost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek je bila omotica. Redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) se lahko pojavi resen angioedem.

Poročila z randomiziranih, nadzorovanih kliničnih preskušanj kažejo, da je celokupna pogostnost neželenih učinkov zdravila telmisartan primerljiva s pogostnostjo neželenih učinkov samega telmisartana. V kliničnih preskušanjih je sodelovalo 1471 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupini, od katerih je ena prejela telmisartan in hidroklorotiazid (835), druga pa samo telmisartan (636). Vpliva velikosti odmerka na neželene učinke niso ugotavljali. Med neželenimi učinki in spolom, starostjo ali raso bolnikov ni bilo korelacije.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih in so se pojavljali pogosteje ($p \leq 0,05$) pri telmisartanu in hidroklorotiazidu kot pri placebo, so naštetih po organskih sistemih. Čeprav jih v kliničnih preskušanjih niso zasledili, se med zdravljenjem z zdravilom Tolucombi lahko pojavijo neželeni učinki, za katere je znano, da spremljajo zdravljenje s posameznima sestavinama zdravila.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, za katero veljajo naslednji kriteriji: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: bronhitis, faringitis, sinuzitis

Bolezni imunskega sistema

Redki:	poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa ¹
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni:	hipokaliemija
Redki:	hiperurikemija, hiponatriemija
Psihiatrične motnje	
Občasni:	anksioznost
Redki:	depresija
Bolezni živčevja	
Pogosti:	omotica
Občasni:	sinkopa, parestezija
Redki:	nespečnost, motnje spanja
Očesne bolezni	
Redki:	motnje vida, meglen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni:	vrtočlavlavica
Srčne bolezni	
Občasni:	tahikardija, aritmije
Žilne bolezni	
Občasni:	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	dispneja
Redki:	dihalna stiska (tudi pnevmonitis in pljučni edem)
Bolezni prebavil	
Občasni:	driska, suha usta, napenjanje
Redki:	abdominalna bolečina, zaprtje, dispepsija, bruhanje, gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Redki:	motnje jetrnega delovanja/jetrna bolezen ²
Bolezni kože in podkožja	
Redki:	angioedem (lahko povzroči tudi smrt), eritem, pruritus, izpuščaj, hiperhidroza, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	
Občasni:	bolečina v hrbtu, mišični spazem, mialgija
Redki:	artralgija, mišični krči, bolečine v okončinah
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni:	bolečina v prsnem košu
Redki:	gripi podobna bolezen, bolečina
Preiskave	
Občasni:	povečana raven sečne kisline v krvi

Redki: povečana raven kreatinina v krvi, povečana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, povečana raven jetrnih encimov

1: Na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila.

2: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«.

Dodatni podatki o posameznih sestavinah zdravila

Neželeni učinki, o katerih so poročali za posamezni sestavini zdravila, se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Tolucombi, čeprav jih v kliničnih preskušanjih kombinacije niso zasledili.

Telmisartan:

Pojavnost neželenih učinkov je bila enako pogosta kot pri placebo.

Skupna pogostnost neželenih učinkov, o kateri so poročali za telmisartan (41,4 %), je bila večinoma primerljiva s podatki za placebo (43,9 %) v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom. Našteti neželeni učinki zdravila so zbrani iz vseh kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se s telmisartanom zdravili zaradi hipertenzije, ali pri bolnikih starih 50 let ali starejših, z velikim tveganjem za srčnožilne dogodke.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: okužba zgornjih dihal, okužba sečil, tudi cistitis

Redki: sepsa, tudi z usodnim izidom³

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija

Redki: eozinofilija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivost, anafilaktične reakcije

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hiperkaliemija

Redki: hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)

Srčne bolezni

Občasni: bradikardija

Bolezni živčevja

Redki: somnolenca

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Zelo redki: intersticijska pljučna bolezen³

Bolezni prebavil

Redki: želodčne težave

Bolezni kože in podkožja

Redki: ekcem, medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

Redki: artroza, bolečina v kitah

Bolezni ledvic in sečil

Občasni: ledvična okvara (tudi akutna ledvična odpoved)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: astenija

Preiskave

Redki: znižan hemoglobin

3: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »*Opis izbranih neželenih učinkov*«

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid lahko povzroči ali poslabša hipovolemijo, kar lahko privede do neravnovesja elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki neznane pogostnosti, o katerih so poročali med samostojno uporabo hidroklorotiazida:

Infekcijske in parazitske bolezni

Neznana: sialoadenitis

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Neznana: Nemelanomski kožni rak (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: trombocitopenija (včasih s purpuro)

Neznana: aplastična anemija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza

Bolezni imunskega sistema

Neznana: anafilaktične reakcije, preobčutljivost

Bolezni endokrinega sistema

Neznana: neurejenost sladkorne bolezni

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: hipomagneziemija

Redki: hiperkalcemija

Zelo redki: hipokloremična alkalozna

Neznana: anoreksija, zmanjšan apetit, elektrolitsko neravnovesje, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija

Psihiatrične motnje

Neznana: nemir

Bolezni živčevja

Redki: glavobol

Neznana: ometica

Očesne bolezni

Neznana: ksantopsija, odstop žilnice, akutna miopija, akutni glavkom zaprtega zakotja

Žilne bolezni

Neznana: nekrotizirajoči vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea
Neznana: pankreatitis, želodčne težave

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: hepatocelularna zlatenica, holestatska zlatenica

Bolezni kože in podkožja

Neznana: lupusu podoben sindrom, fotosenzibilne reakcije, kožni vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

Neznana: oslabelost

Bolezni sečil

Neznana: intersticijski nefritis, motnje ledvičnega delovanja, glikozurija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana: pireksija

Preiskave

Neznana: povečana raven trigliceridov

Opis izbranih neželenih učinkov

Nenormalno jetrno delovanje ali jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

Sepsa

V primerjavi s placebom se je v raziskavi PROFESS med zdravljenjem s telmisartanom povečala pojavnost sepse. Dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni dokazana.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju telmisartana pri ljudeh je malo podatkov. Koliko hidroklorotiazida se odstrani s hemodializo, ni raziskano.

Simptomi

Najizrazitejša učinka po prevelikem odmerku telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročila navajajo še bradikardijo, vrtoglavico, bruhanje, povečanje ravni kreatinina v serumu in akutno ledvično odpoved. Prevelik odmerek hidroklorotiazida povzroči izgubo elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija) in hipovolemijo zaradi prevelike diureze. Najpogostejša znaka in simptoma prevelikega odmerka sta navzea in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali izrazitejšo aritmijo pri sočasnem jemanju digitalisovih glikozidov ali nekaterih antiaritmikov.

Zdravljenje

Telmisartan se s hemodializo ne odstrani. Bolnika je treba skrbno spremljati, zdravimo pa simptomatsko in podporno. Ukrepamo glede na čas, ki je preteklo od zaužitja prevelikega odmerka in resnost simptomov. Priporočena ukrepa sta povzročitev bruhanja ali izpiranje želodca ali oba. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju po prevelikem odmerku. Potrebna je pogosta kontrola serumskih elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestimo v ležeč položaj in mu takoj začnemo nadomeščati sol in volumen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA07.

Zdravilo Tolucombi je kombinacija antagonist receptorjev angiotenzina II telmisartana in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija obeh sestavin ima aditiven antihipertenzivni učinek, zato učinkoviteje znižuje krvni tlak kot posamični sestavini. Zdravilo Tolucombi v enem odmerku na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak v celotnem razponu odmerjanja.

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno učinkovit antagonist receptorjev angiotenzina II, podtipa 1 (AT₁), s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Nanj se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega raven telmisartan poveča.

Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, ki jih povzroča bradikinin.

Pri zdravih prostovoljcih odmerek telmisartana po 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov še ni povsem jasn. Tiazidi vplivajo na mehanizme ponovne absorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih in tako neposredno in v približno enakih količinah povečujejo izločanje natrija in klorida. Diuretični učinek hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in izločanje aldosterona, zaradi česar se poveča izguba kalija s sečem in bikarbonata ter zmanjša količina kalija v serumu. Sočasno dajanje telmisartana domnevno deluje zaradi blokade renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, reverzibilno na izgubo kalija, do katere prihaja pri teh diuretikih. Hidroklorotiazid sproži diurezo v 2 urah, doseže največji učinek približno po 4 urah, njegovo

delovanje pa traja približno 6 do 12 ur.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja. Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka so potrdile meritve pri največjem učinku in tik pred naslednjim odmerkom (v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bil pri odmerkih po 40 mg in 80 mg telmisartana količnik med pojemanjem učinka in največjim učinkom vedno nad 80 %).

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na hitrost pulza. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije. Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

V raziskavi ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčnožilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, ki so imeli v anamnezi koronarno arterijsko bolezen, možgansko kap, prehodni ishemični napad (TIA), periferno arterijsko bolezen ali sladkorno bolezen tipa 2 z dokazano okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo), torej pri populaciji s povečanim tveganjem za srčnožilne dogodke.

Bolnike so naključno razvrstili v tri skupine, ki so prejemale telmisartan po 80 mg (n = 8542), ramipril po 10 mg (n = 8576) ali kombinacijo telmisartana po 80 mg in ramiprila po 10 mg (n = 8502). Srednje opazovalno obdobje je bilo 4,5 leta.

Telmisartan je podobno učinkovito kot ramipril zmanjšal primarni, sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodno možgansko kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Podobno pojavnost primarnega opazovanega dogodka so ugotovili v obeh skupinah: s telmisartanom (16,7 %) in z ramiprilom (16,5 %). Pri zdravljenju s telmisartanom je bilo razmerje ogroženosti v primerjavi z ramiprilom 1,01 (97,5-odstotni IZ 0,93 do 1,10, p (enakovrednost) = 0,0019 pri mejni vrednosti 1,13). Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila pri zdravljenju s telmisartanom 11,6 %, z ramiprilom pa 11,8 %.

Telmisartan je učinkoval podobno kot ramipril na vnaprej opredeljeni sekundarni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,99 (97,5-odstotni IZ 0,90 do 1,08), p (enakovrednost) = 0,0004], in je bil primarni opazovani dogodek v referenčni raziskavi HOPE (The Heart Outcome Prevention Evaluation Study), v kateri so ramipril primerjali s placebom.

V raziskavi TRANSCEND so bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE, na podlagi vključitvenih meril, ki so bila podobna kot v raziskavi ONTARGET, naključno razvrstili v dve skupini: s telmisartanom po 80 mg (n = 2954) ali placebom (n = 2972), ki so ju jemali dodatno ob standardni zdravstveni oskrbi.

Srednje trajanje sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pri pojavnosti primarnega, sestavljenega opazovanega dogodka (kot so srčnožilna smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi zastojnega srčnega popuščanja) med skupinama ni bilo statistično značilne razlike [15,7 % v skupini s telmisartanom in 17,0 % v skupini s placebom ob razmerju ogroženosti 0,92 (95-odstotni IZ 0,81 do 1,05, $p = 0,22$)]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom na podlagi njegovega učinka na vnaprej opredeljen sekundarni, sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni IZ 0,76 do 1,00, $p = 0,048$)]. Za srčnožilno umrljivost koristnost tega zdravljenja ni bila dokazana (razmerje ogroženosti 1,03, 95-odstotni IZ 0,85 do 1,24).

Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan, so manj pogosto poročali o kašlju in angioedemu kot pri zdravljenih z ramiprilom, medtem ko je bila hipotenzija med zdravljenjem s telmisartanom pogostejša.

Kombiniranje telmisartana in ramiprila ni pokazalo dodatne prednosti v primerjavi z jemanjem samo ramiprila ali samo telmisartana. Umrljivost bodisi zaradi srčnožilnih ali vseh vzrokov je bila pri zdravljenju s kombinacijo numerično večja. Poleg tega je bila v skupini, ki je jemala kombinacijo zdravil, značilno večja pojavnost hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope. Iz tega sledi, da pri opisani populaciji uporaba kombinacije telmisartana in ramiprila ni priporočena.

V preskušanju PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) se je pri bolnikih, starih 50 let in starejših, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, med jemanjem telmisartana povečala pojavnost sepse, in sicer pri 0,70 % v primerjavi z 0,49 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom [RR 1,43 (95-odstotni interval zaupanja 1,00 do 2,06)]. Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse [RR 2,07 (95 odstotni interval zaupanja 1,14 do 3,76)]. Povečana pojavnost sepse med jemanjem telmisartana je lahko naključni dogodek ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Epidemiološke raziskave so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje obolevnosti in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni.

Učinki fiksne kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida na umrljivost in obolevnost zaradi

srčnožilnih boleznih še niso raziskani.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kaže, da sočasno dajanje hidroklorotiazida in telmisartana pri zdravih osebah ne spremeni farmakokinetike ene ali druge učinkovine.

Absorpcija

Telmisartan: Telmisartan doseže po peroralnem dajanju največjo koncentracijo v 0,5 do 1,5 ure. Njegova absolutna biološka uporabnost je bila po dajanju odmerkov po 40 mg in 160 mg 42- oz. 58-odstotna. Hrana nekoliko zmanjša njegovo biološko uporabnost. Pri tem se območje pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) zmanjša za približno 6 % pri tabletah po 40 mg in za približno 19 % pri odmerkih po 160 mg. Tri ure po dajanju so koncentracije v plazmi pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Nekoliko zmanjšano območje pod krivuljo (AUC) predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Telmisartan se po ponovnem dajanju v plazmi pomembneje ne kopiči.

Hidroklorotiazid: Po peroralnem dajanju zdravila Tolucombi doseže hidroklorotiazid največjo koncentracijo v plazmi približno v 1,0 do 3,0 urah. Glede na skupno količino hidroklorotiazida, ki se izloči skozi ledvice, je njegova absolutna biološka uporabnost približno 60-odstotna.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine ($> 99,5$ %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Navidezen volumen porazdelitve je približno 500 l, kar kaže na dodatno tkivno vezavo.

V plazmi se 68 % hidroklorotiazida veže na beljakovine. Njegov navidezen volumen porazdelitve je 0,83 do 1,14 l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan se presnavlja s konjugacijo v farmakološko neaktivni acilglukuronid. Glukuronid matične spojine je edini znani presnovek pri človeku. Po enkratnem odmerku s C^{14} označenega telmisartana odpade na glukuronid približno 11 % radioaktivnosti, izmerjene v plazmi. Izoencimi citokroma P450 pri presnavljanju telmisartana ne sodelujejo.

Hidroklorotiazid se pri človeku ne presnavlja.

Izločanje

Telmisartan: Po intravenskem ali peroralnem dajanju s C^{14} označenega telmisartana se je večina odmerka (> 97 %) izločila z blatom po biliarni poti. V seču so izmerili le neznatno količino. Skupni očistek telmisartana iz plazme je po peroralnem dajanju > 1500 ml/min. Končna razpolovna doba

izločanja je bila > 20 ur.

Hidroklorotiazid se skoraj v celoti izloči v obliki nespremenjene učinkovine s sečem. Približno 60 % peroralnega odmerka se izloči v 48 urah. Ledvični očistek je približno 250 do 300 ml/min. Končna razpolovna doba izločanja je 10 do 15 ur.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno apliciranega telmisartana ni linearna v razponu odmerkov od 20 do 160 mg, koncentracije v plazmi se pri rastočem odmerjanju večajo neproportionalno (C_{max} in AUC).

Hidroklorotiazid kaže linerano farmakinetiko.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med starejšimi bolniki in bolniki, mlajšimi od 65 let, ne razlikuje.

Spol

Koncentracije telmisartana v plazmi so pri ženskah večinoma 2- do 3-krat večje kot pri moških. Vendar v kliničnih preskušanjih pri ženskah niso zasledili pomembno večjega odziva krvnega tlaka niti večje pogostnosti ortostatske hipotenzije. Odmerka ni treba prilagoditi. Tudi plazemske koncentracije hidroklorotiazida se pri ženskah nagibajo k nekoliko večjim vrednostim. Ta pojav ne velja za klinično pomembnega.

Ledvična okvara

Izločanje skozi ledvice ne poveča telmisartanovega očistka. Redke izkušnje pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (s kreatininskim očistkom 30 do 60 ml/min in srednjo vrednostjo približno 50 ml/min) kažejo, da bolnikom z zmanjšanim ledvičnim delovanjem odmerka ni treba prilagajati. Telmisartan se s hemodializo ne izloča iz telesa. Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem se hidroklorotiazid počasneje izloča. V preskušanju, ki so ga izvedli pri bolnikih s srednjo vrednostjo kreatininskega očistka 90 ml/min, je bila razpolovna doba izločanja hidroklorotiazida podaljšana. Pri bolnikih brez ledvične funkcije je razpolovna doba izločanja približno 34 ur.

Jetrna okvara

Farmakokinetične raziskave so pri bolnikih z jetrno okvaro odkrile skoraj 100-odstotno povečanje absolutne biološke uporabnosti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične raziskave o varnosti, v katerih so telmisartan in hidroklorotiazid sočasno dajali normotenzivnim podganam in psom, odmerki, ki so ustrezali tistim v kliničnem terapevtskem razponu, niso imeli učinkov, ki bi se razlikovali od onih, ki so znani za posamezni snovi. Kaže, da toksikološki izvidi v raziskavah na živalih za terapevtsko uporabo pri človeku niso pomembni.

Toksikološki izvidi, ki so znani tudi iz predkliničnih raziskav o zaviralcih angiotenzinske konvertaze in antagonistih angiotenzina II, so bili: zmanjšanje parametrov rdečih krvničk (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita); spremembe ledvične hemodinamike (povečana vsebnost dušika v sečnini v krvi in kreatinina); povečana aktivnost renina v plazmi; hipertrofija oz. hiperplazija jukstaglomerulnih celic in poškodba želodčne sluznice. Poškodbe v želodcu so lahko preprečili ali ublažili s peroralnim dajanjem solne raztopine in s skupinsko nastanitvijo živali. Pri psih so zasledili razširitev ledvičnih tubulov in atrofijo. Menijo, da so naštetih pojavi posledica farmakološkega delovanja telmisartana.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Telmisartan v *in vitro* študijah pri podganah in miših ni imel mutagenih učinkov ali pomembnejšega klastogenega delovanja in ni deloval kancerogeno. Raziskave o hidroklorotiazidu so v nekaterih eksperimentalnih modelih nezanesljivo potrdile genotoksični ali kancerogeni učinek, vendar obsežne izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh ne kažejo na povezavo med njegovo uporabo in novotvorbami.

Podatki o možnih fetotoksičnih učinkih kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida so v poglavju 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropilceluloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
manitol
meglumin
povidon (K30)
rdeči železov oksid (E172)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
natrijev hidroksid (E524)
natrijev stearilfumarat
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 3 leta

Pretisni omoti (OPA/Al/PE folija s sušilnim sredstvom//Al folija): 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 in 100 x 1 tableta, v škatli.

Pretisni omoti (OPA/Al/PE folija s sušilnim sredstvom//Al folija): 14 x 1 in 98 x 1 tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. marec 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 8. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.