

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana (telmisartanum) i 12,5 mg hidroklorotiazida (hydrochlorothiazidum).

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana (telmisartanum) i 12,5 mg hidroklorotiazida (hydrochlorothiazidum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

Svijetloružičaste, mramorirane, ovalne, bikonveksne tablete, označene s L1 na jednoj strani, dimenzije tablete: duljina približno 14 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablete

Svijetlonarančaste, mramorirane, ovalne, bikonveksne tablete, označene s L2 na jednoj strani, dimenzije tablete: duljina približno 17 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Tolucombi kombinacija fiksne doze (40 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida i 80 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida) indicirana je kod odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kombinacija fiksne doze namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksnih doza. Kada je to klinički odgovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira telmisartanom od 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira telmisartanom od 80 mg.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Oštećenje bubrežne funkcije

Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Zbog hidroklorotiazidne komponente, kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, Tolucombi se mora primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno. Kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolucombi u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Tolucombi u djece i adolescenata.

Način primjene

Tablete Tolucombi namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. Tolucombi se može uzimati sa ili bez hrane.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Tolucombi treba čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskog svojstva tableta. Tablete treba izvaditi iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na neku od djelatnih tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), anurija.
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istodobna primjena kombinacije telmisartana/hidroklorotiazida s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorom receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, prema potrebi, započeti sa drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetrene funkcije

Telmisartan/hidroklorotiazid ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira u žuč. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, telmisartan/hidroklorotiazid se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu dovesti do hepatičke kome. Nema kliničkog iskustva s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrežne funkcije i presađen bubreg

Telmisartan/hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.

Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Bolesnici sa smanjenim volumenom i/ili natrijem

Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja, pogotovo smanjen volumen i/ili natrij, moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolucombi.

Uz primjenu hidroklorotiazida uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi. Može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom, međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u ovom lijeku, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili manifestacije gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Neravnoteža elektrolita

Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima, serumski elektroliti se moraju periodično određivati u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalemija

Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, kod onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT₁) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca te dijabetes melitus. Ako se uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hipokloremična alkalozu

Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Mora se prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

- Hipomagnezija

Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezijom (vidjeti dio 4.5).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Etničke razlike

Kao i kod svih drugih blokatora receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće

prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijom kardijom ili ishemijom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.

Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući hidroklorotiazid.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid, koji je sulfonamid, može uzrokovati idiosinkratičnu reakciju uzrokujući efuziju žilnice uz ispad vidnog polja, akutnu prolaznu miopiju i akutni glaukom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštine vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je što brži prekid primjene hidroklorotiazida. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Čimbenici rizika razvoja akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Tolucombi i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij

Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni uz blokatore receptora angiotenzina II (uključujući telmisartan/hidroklorotiazid). Istodobna primjena litija i kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati) Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak hidroklorotiazida na serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja funkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij).

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se telmisartan/hidroklorotiazid uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.

- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin

Kada se telmisartan istodobno primjenjivao s digoksinom, uočen je porast medijana kod vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) te kod najniže koncentracije (20%). Kod početka primjene, prilagodbe doze i prekida primjene telmisartana, pratite razine digoksina kako bi održali razine unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Telmisartan može povećati hipertenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili

aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Metformin

Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s hidroklorotiazidom.

Kolestiramin i kolestipol smole

Apsorpcija hidroklorotiazida narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.

Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Učinak presornih amina može se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)

Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati hidroklorotiazidom.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid

Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena blokatora receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena blokatora receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema adekvatnih podataka o primjeni kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan. Ipak, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji blokatorom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz hidroklorotiazid tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije. Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje

S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid tijekom dojenja, telmisartan/hidroklorotiazid se ne preporučuje te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se kombinacija telmisartan/hidroklorotiazid primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i hidroklorotiazida na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tolucombi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja antihipertenzivne terapije poput kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica.

Ako u bolesnika nastaju takvi štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid usporediva je s onima prijavljenima uz sami telmisartan u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima koja uključuju 1471 bolesnika randomiziranih za dobivanje telmisartana i hidroklorotiazida (835) ili samog telmisartana (636). Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ($p \leq 0,05$) uz kombinaciju telmisartana i hidroklorotiazida nego uz placebo prikazane su u nastavku i klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid.

Nuspojave koje su prethodno prijavljene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same, mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka Tolucombi, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Telmisartan/ hidroklorotiazid	Telmisartan ^a	Hidroklorotiazid
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko ²	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato ²
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		manje često	
	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitička anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko
	smanjeni apetit			često
	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko

Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko	
	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko ^{1,2}	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko
	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre	rijetko ²	rijetko ²	

	žutica			rijetko
	kolestaza			rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko	
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemijski eritemski lupus	rijetko ¹		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	manje često		često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	
	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato
	pireksija			nepoznato
Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	

	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemaglobin		rijetko	

¹ Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

² Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.

^a Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis izabranih nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre

Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izglede za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa

U ispitivanju PROfESS primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća

Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u vremenskoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Intestinalni angioedem

Nakon primjene antagonista receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi

Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija. Također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišene razine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje hidroklorotiazidom je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčevima mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje

Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom i ne može se dijalizirati. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti brza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori receptora angiotenzina (ARB) II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07.

Tolucombi je kombinacija blokatora receptora angiotenzina II, telmisartana, i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivni antihipertenzivni učinak koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. Tolucombi jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator podtip 1 receptora angiotenzina II (AT₁). Telmisartan premješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT₁ receptoru. Telmisartan selektivno veže AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

Farmakodinamički učinci

Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Antihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80% nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji. Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkata miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7%) i ramiprilu (16,5%). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6% među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8% među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod u referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7% u skupini na telmisartanu i 17,0% u skupini na placebo, s omjerom rizika od 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz

kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PROFESS) provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95% interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33%) u odnosu na bolesnike na placebo (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom „Kardiovaskularna prevencija“.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/hidroklorotiazida na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC.

Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži telmisartan/hidroklorotiazid u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena hidroklorotiazida i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija

Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncentracije telmisartana postižu se 0,5 – 1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42%, odnosno 58%. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet sa ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid: nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncentracije hidroklorotiazida postižu se za oko 1,0 – 3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije hidroklorotiazida, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, upućujući na dodatno vezanje u tkivima.

Hidroklorotiazid se 64% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan: telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C -označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.

Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija

Telmisartan: nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C označenog telmisartana većina primijenjene doze (>97%) eliminira se fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je >1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je >20 sati.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250 – 300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10 – 15 sati.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi (C_{max} i AUC) pri rastućim dozama. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

Spol

Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2 – 3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncentracijama hidroklorotiazida u plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije hidroklorotiazida je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje jetrene funkcije

Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim studijama o sigurnosti, izvedenima pri istodobnoj primjeni telmisartana i hidroklorotiazida na normotenzivnim štakorima i psima, doze koje dovode do izloženosti usporedivoj s onim u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi, također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s blokatorima receptora angiotenzina II, bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN) i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.

Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su smanjena tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s hidroklorotiazidom pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon K30
natrijev hidroksid
manitol
celuloza, mikrokristalična
meglumin
karmelozanatrij, umrežena

natrijev stearilfumarat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172) – samo za 80 mg/12,5 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (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 i 100 x 1 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tolucombi treba čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskog svojstva tableta. Tablete treba izvaditi iz blistera neposredno prije primjene.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablete

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/1/13/821/013
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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.07.2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Tolucombi 80 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana (telmisartanum) i 25 mg hidroklorotiazida (hydrochlorothiazidum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svijetlosmeđežute, mramorirane, ovalne, bikonveksne tablete, označene s L3 na jednoj strani, dimenzije tablete: duljina približno 17 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Tolucombi kombinacija fiksne doze (80 mg telmisartana/25 mg hidroklorotiazida) indicirana je kod odraslih osoba čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati s Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida) ili odraslih osoba koje su prethodno stabilizirane zasebnim terapijama telmisartana i hidroklorotiazida.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kombinacija fiksne doze namijenjena je bolesnicima čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo telmisartanom. Preporučuje se titracija individualnih doza sa svakom od dvaju komponenata prije prelaska na kombinaciju fiksnih doza. Kada je to klinički odogovarajuće, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

- Tolucombi 80 mg/25 mg se primjenjuje jedanput dnevno kod bolesnika čiji se krvni tlak adekvatno ne kontrolira s Tolucombi 80 mg/12,5 mg ili bolesnika koji su prethodno stabilizirani zasebnim terapijama telmisartana i hidroklorotiazida.

Tolucombi je također dostupan u jačinama 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze za starije bolesnike.

Oštećenje bubrežne funkcije

Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Zbog hidroklorotiazidne komponente, kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, Tolucombi se mora primjenjivati s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg/jedanput dnevno. Kombinacija fiksnih doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazidi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolucombi u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Tolucombi u djece i adolescenata.

Način primjene

Tablete Tolucombi namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. Tolucombi se može uzimati sa ili bez hrane.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Tolucombi treba čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskog svojstva tableta. Tablete treba izvaditi iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na neku od djelatnih tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min), anurija.
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istodobna primjena kombinacije telmisartana/hidroklorotiazida s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorom receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti i, prema potrebi, započeti sa drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetrene funkcije

Telmisartan/hidroklorotiazid ne smije se davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira u žuč. Kod takvih bolesnika očekuje se smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, telmisartan/hidroklorotiazid se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu dovesti do hepatičke kome. Nema kliničkog iskustva s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom

stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrežne funkcije i presađen bubreg

Telmisartan/hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo glede primjene kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid je skromno kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom.

Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom i ne može se dijalizirati.

Bolesnici sa smanjenim volumenom i/ili natrijem

Može doći do pojave simptomatske hipotenzije, posebno nakon prve doze, kod bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja, pogotovo smanjen volumen i/ili natrij, moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolucombi.

Uz primjenu hidroklorotiazida uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolešću, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez kod bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok kod dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidiabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se kod ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi. Može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidiabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom, međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u ovom lijeku, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili manifestacije gihta kod pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Neravnoteža elektrolita

Kao kod svih bolesnika liječenih diureticima, serumski elektroliti se moraju periodično određivati u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- Hipokalemija

Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika koji su imali snažnu diurezu, kod onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i kod bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- Hiperkalemija

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT₁) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca te dijabetes melitus. Ako se uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

- Hipokloremična alkalozu

Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- Hiperkalcemija

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Mora se prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratiroidne žlijezde.

- Hipomagnezemija

Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezijom (vidjeti dio 4.5).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Etničke razlike

Kao i kod svih drugih blokatora receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti kod bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhalne astme, ali su izglednije kod bolesnika s takvom anamnezom.

Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući hidroklorotiazid.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do

pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid, koji je sulfonamid, može uzrokovati idiosinkratičnu reakciju uzrokujući efuziju žilnice uz ispad vidnog polja, akutnu prolaznu miopiju i akutni glaukom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštine vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je što brži prekid primjene hidroklorotiazida. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Čimbenici rizika razvoja akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Tolucombi i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij

Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni uz blokatore receptora angiotenzina II (uključujući telmisartan/hidroklorotiazid). Istodobna primjena litija i kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati)

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak hidroklorotiazida na serumski kalij (vidjeti dio 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja funkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin ili drugi lijekovi kao što je heparin natrij)

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se telmisartan/hidroklorotiazid uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.

- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin

Kada se telmisartan istodobno primjenjivao s digoksinom, uočen je porast medijana kod vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) te kod najniže koncentracije (20%). Kod početka primjene, prilagodbe doze i prekida primjene telmisartana, pratite razine digoksina kako bi održali razine unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Metformin

Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s hidroklorotiazidom.

Kolestiramin i kolestipol smole

Apsorpcija hidroklorotiazida narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.

Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Učinak presornih amina može se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)

Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati hidroklorotiazidom.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Može biti potrebna prilagodba doze urikozurinih lijekova s obzirom da hidroklorotiazid može povići razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid

Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena blokatora receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena blokatora receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema adekvatnih podataka o primjeni kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, nije konačan. Ipak, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji blokatorom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz hidroklorotiazid tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije. Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje

S obzirom da ne postoje raspoloživi podaci u vezi primjene kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid tijekom dojenja, telmisartan/hidroklorotiazid se ne preporučuje te se preferiraju zamjenski lijekovi s utemeljenijim profilima sigurnosti tijekom dojenja, osobito u slučaju novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se kombinacija telmisartan/hidroklorotiazid primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i hidroklorotiazida na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tolucombi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja antihipertenzivne terapije poput kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica.

Ako u bolesnika nastaju takvi štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Ukupna incidencija i obrazac nuspojava prijavljenih uz kombinaciju telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg usporedivi su s kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/12,5 mg. Utjecaj doza na nuspojave nije utvrđen, te one nisu pokazale korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima i one koje se češće javljaju ($p \leq 0,05$) uz kombinaciju telmisartana i hidroklorotiazida nego uz placebo prikazane su u nastavku i klasificirane prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju sa svakom komponentom zasebno, ali nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima mogu se pojaviti tijekom liječenja kombinacijom telmisartan/hidroklorotiazid.

Nuspojave koje su prethodno prijavljene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same, mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka Tolucombi, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Telmisartan/ hidroklorotiazid	Telmisartan ^a	Hidroklorotiazid
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko ²	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato ²
	anemija		manje često	

Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitička anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezemija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko
	smanjeni apetit			često
	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko	
	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	

Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko ^{1,2}	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko
	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre	rijetko ²	rijetko ²	
	žutica			rijetko
	kolestaza			rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko	
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko

	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemski eritemski lupus	rijetko ¹		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	manje često		često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	
	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato
	pireksija			nepoznato
Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemaglobin		rijetko	

¹ Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

² Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.

^a Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis izabраниh nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre

Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izglede za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa

U ispitivanju PROFESS primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s

placebom. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća

Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u vremenskoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Intestinalni angioedem

Nakon primjene antagonista receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja telmisartanom u ljudi. Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi

Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija. Također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povraćanje, povišene razine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje hidroklorotiazidom je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčevima mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje

Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom i ne može se dijalizirati. Bolesnik se mora pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti brza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori receptora angiotenzina (ARB) II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07.

Tolucombi je kombinacija blokatora receptora angiotenzina II, telmisartana i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivni antihipertenzivni učinak koji snižava krvni tlak u većoj mjeri nego što to čini svaka od komponenti zasebno. Tolucombi jedanput dnevno dovodi do učinkovitog i ujednačenog sniženja krvnog tlaka u rasponu terapijskih doza.

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator receptora podtipa 1 angiotenzina II (AT₁). Telmisartan premješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT₁ receptoru. Telmisartan selektivno veže AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati.

Farmakodinamički učinci

Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Antihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80% nakon doza od 40 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

U dvostruko-slijepom kontroliranom kliničkom ispitivanju (djelotvornost ocjenjivana na n = 687 bolesnika) kod osoba koje nisu reagirale na kombinaciju 80 mg/12,5 mg, pokazao se inkrementalni učinak snižavanja krvnog tlaka kombinacije 80 mg/25 mg u odnosu na stalno liječenje s kombinacijom 80 mg/12,5 mg, u vrijednosti 2,7/1,6 mmHg (SKT/DKT) (razlika u prilagođenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost). U ispitivanju praćenja, s kombinacijom 80 mg/25 mg, krvni tlak se nastavio snižavati (što je rezultiralo ukupnim smanjenjem od 11,5/9,9 mmHg (SKT/DKT)).

U združenoj analizi dvaju sličnih dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, u trajanju 8 tjedana, u odnosu na valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (djelotvornost ocjenjivana na n = 2 121 bolesnika, pokazao se značajno veći učinak snižavanja krvnog tlaka, u vrijednosti 2,2/1,2 mmHg (SKT/DKT) (razlika u prilagođenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost, po istom redoslijedu) u korist kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg.

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o *rebound* hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7%) i ramiprilu (16,5%). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6% među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8% među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod u referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7% u skupini na telmisartanu i 17,0% u skupini na placebo, s omjerom rizika od 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*” (PRoFESS) provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70% u odnosu na 0,49% [RR 1,43 (95% interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za

bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33%) u odnosu na bolesnike na placebo (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom „Kardiovaskularna prevencija“.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/hidroklorotiazida na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC.

Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži telmisartan/hidroklorotiazid u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena hidroklorotiazida i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija

Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncentracije telmisartana postižu se 0,5 – 1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42%, odnosno 58%. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet sa ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid: nakon peroralne primjene kombinacije fiksne doze, vršne koncentracije hidroklorotiazida postižu se za oko 1,0 – 3,0 sati nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije hidroklorotiazida, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, upućujući na dodatno vezanje u tkivima.

Hidroklorotiazid se 64% veže na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije je $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan: telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C -označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11% mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.

Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija

Telmisartan: nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C označenog telmisartana većina primijenjene doze (>97%) eliminira se u fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je >1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je >20 sati.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250 – 300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10 – 15 sati.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi ($C_{\max}$ i AUC) pri rastućim dozama. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

Spol

Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2 – 3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno prilagođavanje doze. Postojao je trend prema većim koncentracijama hidroklorotiazida u plazmi kod žena nego kod muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske

koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije hidroklorotiazida je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje jetrene funkcije

Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu izvedene dodatne pretkliničke studije s fiksnom kombinacijom 80 mg/25 mg.

Pretkliničke studije sigurnosti izvedene s istodobnom primjenom telmisartana i hidroklorotiazida na normotenzivnim štakorima i psima, pri dozama koje dovode do izloženosti usporedivoj s onima u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi, također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s blokatorima receptora angiotenzina II, bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN) i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaklomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. Kod pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti telmisartana.

Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su smanjena tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti kod štakora i miševa. Studije s hidroklorotiazidom pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon K30
natrijev hidroksid
manitol
celuloza, mikrokristalična
meglumin
karmelozanatrij, umrežena
natrijev stearilfumarat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (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 i 100 x 1 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tolucombi treba čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskog svojstva tableta. Tablete treba izvaditi iz blistera neposredno prije primjene.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/821/023

EU/1/13/821/024

EU/1/13/821/025

EU/1/13/821/026

EU/1/13/821/027

EU/1/13/821/028

EU/1/13/821/029

EU/1/13/821/030

EU/1/13/821/033

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. ožujka 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.07.2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>