**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

Kull pillola fiha 40 mg ta’ telmisartan u 12.5 mg ta’ hydrochlorothiazide.

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

Kull pillola fiha 80 mg ta’ telmisartan u 12.5 mg ta’ hydrochlorothiazide.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull pillola ta’ 40 mg/12.5 mg fiha 57 mg ta’ lactose (bħala monohydrate) u 147.04 mg ta’ sorbitol (E420).

Kull pillola ta’ 80 mg/12.5 mg fiha 114 mg ta’ lactose (bħala monohydrate) u 294.08 mg ta’ sorbitol (E420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola.

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

Bajda għal kważi bajda jew bajda fir-roża fuq naħa waħda u roża irħamata fuq in-naħa opposta ta’ pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

Bajda għal kważi bajda jew bajda fir-roża fuq naħa waħda u roża irħamata fuq in-naħa opposta ta’ pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 18 mm x 9 mm.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Kura ta’ pressjoni tad-demm għolja essenzjali.

It-taħlita fissa tad-doża ta’ Tolucombi (40 mg telmisartan/12.5 mg ta’ hydrochlorothiazide u 80 mg telmisartan/12.5 mg hydrochlorothiazide) hi indikata għal pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b’telmisartan waħdu.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

Tolucombi għandu jittieħed f’pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b’telmisartan waħdu. It-titrazzjoni individwali tad-doża b’kull wieħed miż-żewġ komponenti hi rakkomandata qabel ma wieħed jaqleb għat-taħlita fissa tad-doża. Meta jkun klinikament xieraq, bidla diretta minn monoterapija għat-taħlita tista; tkun ikkunsidrata.

* Tolucombi 40 mg/12.5 mg jista’ jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b’telmisartan 40 mg.
* Tolucombi 80 mg/12.5 mg jista’ jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b’telmisartan 80 mg.

*Indeboliment renali*

Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment epatiku*

F’pazjenti b’indeboliment epatiku minn ħafif sa moderat, il-pożoloġija m’għandhiex taqbeż Tolucombi 40 mg/12.5 mg darba kuljum. Tolucombi mhuwiex indikat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever. It-thiazides għandhom jintużaw b’attenzjoni f’pazjenti b’funzjoni epatika indebolita (ara sezzjoni 4.4).

*Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Tolucombi fit tfal u l-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Il-pilloli Tolucombi huma biex jingħataw darba kuljum mill-ħalq u għandhom jittieħdu flimkien ma’ ammont adegwat ta’ likwidu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Sensittività eċċessiva għal sustanzi oħrajn derivati minn sulphonamides (għax hydrochlorothiazide hu prodott mediċinali derivat minn sulphonamide).
* It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
* Kolestasi u mard ostruttiv tal-marrara.
* Indeboliment epatiku sever.
* Indeboliment renali sever (rata ta’ tneħħija ta’ kreatinina ta’ < 30 ml/min).
* Ipokalemija refrattarja, iperkalċemija.

L-użu fl-istess ħin ta’ Tolucombi ma’ prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f’pazjenti b’dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliewi (GFR < 60 ml/min/1.73 m2) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II m’għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Ħlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandha tinbidlilhom il-kura għal waħda b’kura alternattiva b’mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjostikata, il-kura b’antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Indeboliment epatiku

Tolucombi m’għandux jingħata lil pazjenti b’kolestasi, b’disturbi ostruttivi tal-marrara jew li għandhom insuffiċjenza epatika severa (ara sezzjoni 4.3), għax telmisartan hu eliminat fil-biċċa l-kbira tiegħu mal-bili. Jista’ jkun mistenni li dawn il-pazjenti jkollhom rata mnaqqsa ta’ tneħħija epatika għal telmisartan.

Flimkien ma’ dan, Tolucombi għandu jintuża bl-attenzjoni f’pazjenti b’indeboliment tal-funzjoni epatika jew mard progressiv tal-fwied, għax tibdil żgħir fil-fluwidu u fil-bilanċ tal-elettroliti jista’ jikkawża koma epatika. M’hemm l-ebda esperjenza klinika b’Tolucombi f’pazjenti b’indeboliment epatiku.

Pressjoni għolja renovaskulari

Hemm riskju miżjud ta’ pressjoni baxxa ħafna severa u insuffiċjenza renali meta pazjenti bi stenosi bilaterali fl-arterja renali jew bi stenosi tal-arterja għal kilwa waħda li tkun taħdem, ikunu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Tolucombi ma jridx jintuża f’pazjenti b’indeboliment renali sever (rata ta’ tneħħija tal-kreatinina ta’ < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). M’hemmx esperjenza dwar l-għoti ta’ Tolucombi f’pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliewi. L-esperjenza b’Tolucombi hi modesta f’dawk il-pazjenti b’indeboliment renali minn ħafif sa moderat, u għalhekk, monitoraġġ pejodiku tal-livelli tal-potassium, tal-kreatinina u tal-uric acid serum hu rakkomandat. Ażotemija assoċjata ma’ thiazide dijuretiku tista’ sseħħ f’pazjenti b’indeboliment fil‑funzjoni renali.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa ħafna sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista’ sseħħ f’pazjenti li għandhom volum u/jew sodium li jkun tnaqqas minn terapija dijuretika vigoruża, restrizzjoni tal-melħ fid-dieta, dijarea jew rimettar. Dawn il-kundizzjonijiet għandhom ikunu kkoreġuti qabel l-għoti ta’ Tolucombi.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess ħin ta’ inibituri ta’ ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta’ pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi). Imblokk doppju ta’ RAAS permezz tal-użu kombinat ta’ inibituri ta’ ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b’imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-superviżjoni ta’ speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

Inibituri ta’ ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II m’għandhomx jintużaw fl-istess ħin f’pazjenti b’nefropatija dijabetika.

Kundizzjonijiet oħrajn bl-istimulazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F’pazjenti fejn it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu b’mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b’insuffiċjenza konġestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard prinċipali renali, li jinkludi stenosi tal-arterja renali), il-kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw din is-sistema kienet assoċjata ma’ pressjoni baxxa ħafna akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b’mod rari, ma’ insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.8).

Aldosteroniżmu primarju

Pazjenti b’aldosteroniżmu primarju ġeneralment mhux ser jirrispondu għal prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu permezz tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta’ Tolucombi mhuwiex rakkomandat.

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomijopatija ipertropika ostruttiva

Bħal fil-każ ta’ mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, għandha tingħata attenzjoni speċjali lil pazjenti li jbatu minn stenosi mitrali jew aortika, jew kardjomijopatija ipertropika ostruttiva.

Effetti metaboliċi u endokrinali

It-terapija b’thiazide tista’ tindebbolixxi t-tolleranza għall-glucose filwaqt li tista’ sseħħ ipogliċemija f’pazjenti dijabetiċi li jkunu qed jirċievu terapija bl-iunsulina jew kontra d-dijabete u kura b’telmisartan. Għalhekk, f’dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-glucose fid-demm; aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-mediċini kontra d-dijabete jista’ jkun meħtieġ, meta indikat. Dijabete mellitus moħbija tista’ toħroġ waqt it-terapija b’thiazide.

Żieda fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliċeridi kienet assoċjata ma’ terapija dijuretika b’thiazide; madankollu, bid-doża ta’ 12.5 mg li hemm f’Tolucombi, effetti minimi kienu rrappurtati, jew l-ebda effett.

L-iperurikemija tista’ sseħħ, jew gotta franka tista’ tiggrava, f’xi pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija b’thiazide.

Żbilanċ fl-elettroliti

Bħal kull pazjent li jkun qed jirċievi terapija dijuretika, il-livell tal-elettroliti fis-serum għandu jitkejjel f’intervalli xierqa.

It-thiazides, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew żbilanċ fl-elettroliti (li jinkludi ipokalemija, iponatremija u alkalożi ipokloremika). Sinjali ta’ twissija ta’ żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-ħalq, għatx, astenja, letarġija, ngħas, nuqqas ta’ kwiet f’ġismek, uġigħ fil-muskoli jew bugħawwieġ, għeja muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardja u disturbi gastro-intestinali bħal nawseja u rimettar (ara sezzjoni 4.8).

Ipokalemija

Għalkemm l-ipokalemija tista’ tiżviluppa bl-użu ta’ dijuretiċi ta’ thiazide, terapija fl-istess ħin ma’ telmisartan tista’ tnaqqas l-ipokalemija li tkun ikkawżata mid-dijuretiku. Ir-riskju ta’ ipokalemija hu akbar f’pazjenti biċ-ċirrożi tal-fwied, f’pazjenti li jkollhom dijuresi attiva, f’pazjenti li mhumiex jirċievu biżżejjed elettroliti mill-ħalq, u f’pazjenti li qed jirċievu terapija fl-istess bil-kortikosterojdi jew bl-ormon Adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjoni 4.5).

Iperkalemija

Għal kuntrarju, minħabba l-antaġoniżmu tar-riċetturi ta’ angiotensin II (AT1) mill-komponent ta’ telmisartan ta’ Tolucombi, tista’ sseħħ l-iperkalemija. Għalkemm iperkalemija klinikament sinifikanti ma kinitx dokumentata b’Tolucombi, fatturi ta’ riskju għall-iżvilupp ta’ iperkalemija jinkludu insuffiċenzja renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb, u dijabete mellitus. Dijuretiċi *potassium-sparing*, supplimenti tal-potassium jew sostituti tal-potassium li fihom il-melħ, għandhom jingħataw bl-attenzjoni flimkien ma’ Tolucombi (ara sezzjoni 4.5).

Iponatremija u alkalożi ipokloremika

M’hemm l-ebda evidenza li Tolucombi jista’ inaqqas jew jimpedixxi iponatremija kkawżata mid-dijuretiċi. In-nuqqas ta’ chloride ġeneralment ikun ħafif u normalment ma jkollux bżonn ta’ kura.

Iperkalċemija

It-thiazides jistgħu jnaqqsu it-tneħħija ta’ calcium ma’ l-awrina u jikkawżaw żieda żgħira u intermittenti ta’ calcium fis-serum fl-assenza ta’ disturbi magħrufa tal-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemja notevoli tista’ tkun evidenza ta’ iperparatirojdiżmu moħbi. It-thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet għal funzjoni tal-paratirojde.

Ipomanjesemija

Intwera li t-thiazides jistgħu jżidu t-tneħħija urinarja tal-magnesium, li jista’ jirriżulta f’ipomanjesemija (ara sezzjoni 4.5).

Lactose, sorbitol u sodium

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m’għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Tolucombi 40 mg/12.5 mg fih 147.04 mg sorbitol f’kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 29.8 kg. Għandu jittieħed kont ta’ l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess ħin kif ukoll teħid ta’ sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-kontenut ta’ sorbitol fi prodotti mediċinali għallużu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta’ prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess ħin.

Tolucombi 80 mg/12.5 mg fih 294.08 mg sorbitol f’kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 58.8 kg. Għandu jittieħed kont ta’ l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess ħin kif ukoll teħid ta’ sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-kontenut ta’ sorbitol fi prodotti mediċinali għallużu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta’ prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess ħin. Pazjenti li jiżnu 58.8 kg jew inqas b’intolleranza ereditarja tal-fruttozju (HFI, hereditary fructose intolerance) m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

Differenzi etniċi

Bħal fil-każ tal-antagonisti l-oħrajn kollha tar-riċettur ta’ angiotensin II, telmisartan jidher li hu inqas effettiv f’li jbaxxi l-pressjoni tad-demm f’nies suwed milli f’nies li mhumiex suwed, possibbilment minħabba l-prevalenza ogħla ta’ livelli baxxi ta’ renin fil-popolazzjoni sewda bi pressjoni għolja.

Oħrajn

Bħal kull mediċina kontra l-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv fil-pressjoni tad-demm f’pazjenti b’kardjopatija iskemika jew b’mard karjovaskulari iskemiku, jista’ jirriżulta f’infart mijokardijaku jew f’puplesija.

Ġenerali

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f’pazjenti bi storja medika, jew mingħajrha, ta’ allerġija jew ażżma tal-bronki, imma huma iktar possibbli f’pazjenti bi storja medika bħal din. It-tħarrix jew l-attivazzjoni ta’ *lupus erythematosus* sistemiku kien irrappurtat bl-użu ta’ dijuretiċi ta’ thiazide, li jinkludu hydrochlorothiazide.

Każijiet ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività għad-dawl kienu rrappurtati b’dijuretiċi ta’ thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk matul il-kura sseħħ reazzjoni ta’ sensittività għad-dawl, hu rakkomandat li twaqqaf il-kura. Jekk l-għoti mill-ġdid tad-dijuretiku jkun ikkunsidrat li hu meħtieġ, hu rakkomandat li tipproteġi ż-żoni esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Effużjoni korojdali, mijopja akuta u glawkoma ta’ għeluq l-angolu (Angle-Closure Glaucoma)

Hydrochlorothiazide, li huwa sulfonamide, jista’ jikkaġuna reazzjoni idjosinkratika, li tirriżulta f’effużjoni korojdali b’difett fil-kamp viżiv, mijopja temporanja akuta u glawkoma ta’ għeluq l-angolu. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta’ tnaqqis fil-akutezza viżiva jew uġigħ fl-għajnejn u ġeneralment iseħħ fi żmien sigħat mill-bidu tat-teħid tal-mediċina. Jekk il-glawkoma ta’ għeluq l-angoli akuta ma tiġix ittrattata dan jista’ jwassal għal telf tal-vista permanenti. L-ewwel trattament hu li twaqqaf hydrochlorothiazide kemm jista’ jkun malajr. Trattament mediku jew kirurġiku malajr għandu mnejn jkollu jiġi kkonsidrat jekk il-pressjoni intraokulari jibqa’ ma jiġix ikkontrollat. Fatturi ta’ riskju li jistgħu jiżviluppaw il-glawgoma ta’ għeluq l-angolu jistgħu jinkludu storja ta’ silfonamide jew allerġija bil-penecillin.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Ġie osservat riskju akbar ta’ kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta’ ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta’ ċellola skwamuża (SCC)] b’doża kumulattiva li tiżdied ta’ esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjoloġiċi bbażati fuq ir-Reġistru Nazzjonali tal-Kanċer tad-Danimarka. L-azzjonijiet ta’ fotosensittività ta’ HCTZ jistgħu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jiġu informati bir-riskju ta’ NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b’mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrappurtaw minnufih kull leżjoni suspettata fil-ġilda. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f’każ ta’ esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda suspettati għandhom jiġu eżaminati minnufih b’inklużjoni potenzjali ta’ eżaminazzjoniiiet istoloġiċi tal-bijopsiji. L-użu ta’ HCTZ jista’ jkun li jrid jerġa’ jiġi kkunsidrat f’pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Lithium

Żidiet riversibbli fil-konċentrazzjonijiet ta’ lithium fis-serum u t-tossiċità kienu rrappurtati bl-għoti flimkien ta’ lithium ma’ inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin. Każijiet rari kienu irrappurtati wkoll b’antagonisti ta’ riċetturi ta’ angiotensin II (li jinkludu Tolucombi). L-għoti flimkien ta’ lithium u Tolucombi mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Jekk din it-taħlita turi li hi essenzjali, monitoraġġ bl-attenzjoni tal-livell tas-serum lithium hu rakkomandat matul użu fl-istess ħin.

Prodotti mediċinali marbuta ma’ telf tal-potassium u ipokalemija (eż. dijuretiċi kaliuretiċi oħrajn, lassattivi, kortikosterojdi, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium, salicylic acid u derivattivi tiegħu).

Jekk tkun ser tingħata riċetta għal dawn il-mediċini mat-taħlita hydrochlorothiazide-telmisartan, il-monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma hu rakkomandat. Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-effett ta’ hydrochlorothiazide fuq is-serum potassium (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium jew jikkaġunaw iperkalemija (eż. inibituri ta’ ACE, dijuretiċi *potassium-sparing*, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, cyclosporine jew prodotti mediċinali oħrajn, bħal heparin sodium).

Jekk tkun ser tingħata riċetta għal dawn il-prodotti mediċinali mat-taħlita hydrochlorothiazide-telmisartan, il-monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma hu rakkomandat. Ibbażat fuq l-esperjenza ma’ l-użu ta’ prodotti mediċinali oħrajn li jnaqqsu l-effett tas-sistema renin-angiotensin, l-użu fl-istess ħin tal-prodotti mediċinali msemmija hawn fuq jista’ jwassal għal żidiet fis-serum potassium, u għaldaqstant mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi fil-livell tal-potassium fis-serum

Monitoraġġ perjodiku tal-livell tal-potassium fis-serum u ECG huma rakkomandati meta Tolucombi jingħata ma’ prodotti mediċinali affettwati minn disturbi fil-livell tal-potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, u anti-arritimiċi) u mal-prodotti mediċinali li ġejjin li jinduċu torsades de pointes (li jinkludu xi anti-arritimici), bl-ipokalemija, li hi fattur li jippredisponi t-torsades de pointes.

* Anti-arritimiċi ta’ Klassi Ia (eż.: quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
* Anti-arritimiċi ta’ Klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
* xi tipi ta’ mediċini anti-psikotiċi: (eż. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
* oħrajn: (eż. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine IV.)

Digitalis glycosides

Ipokalemija jew ipomanjesemija kkaġunati minn thiazide jiffavorixxu l-bidu ta’ arritmija kkaġunata minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma’ digoxin, ġew osservati żidiet medji fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (49%) u fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (20%) ta’ digoxin. Meta jinbeda, jiġi aġġustat u jiġi mwaqqaf telmisartan, il-livelli ta’ digoxin għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jinżammu l-livelli fil-medda terapewtika.

Mediċini oħrajn kontra l-pressjoni għolja

Telmisartan jista’ jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni ta’ mediċini oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta’ inibituri ta’ ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma’ frekwenza ogħla ta’ avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta’ sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali kontra d-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq u insulina)

Aġġustament fid-doża ta’ prodotti mediċinali kontra d-dijabete jista’ jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Metformin

Metformin għandu jintuża bl-attenzjoni: hemm riskju ta’ aċidożi lattikali kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali marbuta ma’ hydrochlorothiazide.

Cholestyramine u colestipol resins

L-assorbiment ta’ hydrochlorothiazide hu indebolit fil-preżenza ta’ reżini tal-iskambju enajoniċi.

Prodotti mediċinali mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f’korsijiet ta’ dożaġġ kontra l-infjammazzjoni, inibituri ta’ COX-2 u NSAIDs mhux selettivi) jistgħu jnaqqsu l-effetti dijuretiċi, natriuretiċi u kontra l-pressjoni għolja ta’ thiazide, u l-effetti kontra l-pressjoni għolja tal-antagonisti tar-riċettur ta’ angiotensin II.

F’xi pazjenti li għandhom il-funzjoni renali kompromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b’funzjoni renali kompromessa), l-għoti flimkien ta’ antagonisti tar-riċettur ta’ angiotensin II u mediċini li jinibixxu cyclo-oxygenase, jista’ jirriżulta f’deterjorament addizzjonali tal-funzjoni renali, li jinkludi l-possibbiltà ta’ insuffiċjenza akuta renali, li normalment tkun riversibbli. Għalhekk, it-taħlita għandha tingħata bl-attenzjoni, speċjalment lil persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jingħataw l-ilma b’mod adegwat u għandha tingħata konsiderazzjoni lill-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta’ terapija fl-istess ħin u perjodikament wara dan.

Fi studju wieħed, l-għoti flimkien ta’ telmisartan u ramipril wassal għal żieda ta’ sa 2.5 darbiet fl‑AUC0-24 u Cmax ta’ ramipril u ramiprilat. Ir-rilevanza klinika ta’ din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa.

Pressor amines (eż. noradrenaline)

L-effett ta’ pressor amines jista’ jitnaqqas.

Rilassanti tal-muskoli skeletriċi li mhumiex depolarizzanti (eż. tubocurarine)

L-effett tar-rilassanti tal-muskoli skeletriċi li mhumiex depolarizzanti jista’ jissaħħaħ b’hydrochlorothiazide

Prodotti mediċinali użati fil-kura għal gotta (eż. probenecid, sulfinpyrazone u allopurinol): Aġġustament fid-dożaġġ ta’ mediċini urikosuriċi jista’ jkun meħtieġ għax hydrochlorothiazide jista’ jżid il-livell ta’ uric acid fis-serum. Żieda fid-dożaġġ ta’ probenecid jew ta’ sulfinpyrazone tista’ tkun meħtieġa. L-għoti flimkien ta’ thiazide jista’ jżid l-inċidenza ta’ reazzjonijiet minħabba sensittività eċċessiva għal allupurinol.

Calcium salts

Dijuretiċi thiazide jistgħu jżidu l-livelli tal-calcium fis-serum minħabba tnaqqis fit-tneħħija. Jekk tkun ser tingħata riċetta għal supplimenti tal-calcium jew prodotti mediċinali li jnaqqsu t-tneħħija tal-calcium (eż. terapija tal-vitamina D), il-livelli tal-calcium fis-serum għandu jkun immonitorat u d-dożaġġ tal-calcium għandu jkun aġġustata b’mod xieraq.

Imblokkaturi beta u diazoxide

L-effett ipergliċemiku ta’ imblokkaturi beta u ta’ diazoxide jista’ jiżdied bit-thiazides.

Mediċini anti-kolinerġiċi (eż. atropine u biperiden) jistgħu jżidu l-bijodisponibilità ta’ dijuretiċi tat-tip thiazide billi jnaqqsu moviment spontanju gastrointestinali u r-rata tat-tbattil tal-istonku.

Amantadine

It-thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta’ reazzjonijiet avversi ikkawżati minn amantadine.

Mediċini ċitotossiċi (eż. cyclophosphamide, methotrexate)

Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta’ prodotti mediċinali ċitotossiċi u jsaħħu l-effetti majelosuppressivi tagħhom.

Ibbażat fuq il-proprjetajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista’ jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ipotensivi tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu telmisartan: Baclofen, amifostine.

Flimkien ma’ dan, pressjoni tad-demm baxxa ħafna meta wieħed ikun bilwieqfa tista’ tiggrava permezz tal-alkoħol, barbiturates, mediċini narkotiċi jew anti-dipressanti.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

L-użu ta’ antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta’ antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II hu kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

M’hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta’ Tolucombi f’nisa tqal. Studji f’annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta’ teratoġeniċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m’hemm l-ebda dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b’antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II, riskji simili jistgħu jkunu jeżistu għal din il-klassi ta’ mediċini. Ħlief jekk it-tkomplija tal-kura bl-antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandha tinbidlilhom il-kura għal waħda b’kura alternattiva b’mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjostikata, il-kura b’antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva.

Espożizzjoni għall-kura b’antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri hu magħruf li tikkaġuna fetotossiċità (tnaqqis fil-funzjoni renali, oligoidramnios, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza renali, pressjoni baxxa, iperkalemija). (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk tkun seħħet espożizzjoni għal antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala, hu rakkomandat li jsir kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijiethom ikunu ħadu antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hemm esperjenza limitata b’hydrochlorothiazide matul it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru. Studji fuq l-annimali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jgħaddi minn ġol-plaċenta. Skont il-mekkaniżmu farmakoloġiku tal-azzjoni ta’ hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista’ jikkomprometti l-perfużjoni fetoplaċentali u jista’ jikkawża effetti lil fetu u lil trabi tat-twelid bħal icterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m’għandux jintuża għal edema waqt it-tqala, pressjoni għolja waqt it-tqala jew preeclampsia minħabba r-riskju ta’ tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr l‑effett utli fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide m’għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f’nisa tqal ħlief f’sitwazzjonijiet rari fejn l-ebda kura oħra ma tkun tista’ tintuża.

Treddigħ

Minħabba li m’hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta’ Tolucombi waqt il-perjodu ta’ treddigħ, Tolucombi mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti aħjar waqt it-treddigħ huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda’ tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Hydrochlorothiazide hu eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f’ammonti żgħar. Thiazides f’dożi għoljin li jikkawżaw dijuresi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta’ Tolucombi mhux irrikkmandat waqt it-tqala. Jekk Tolucombi jintuża waqt it-treddigħ, id-dożi għandhom ikunu baxxi kemm jista’ jkun.

Fertilità

Fi studji ta’ qabel l-użu kliniku, ma kienu osservati l-ebda effetti ta’ telmisartan u hydrochlorothiazide fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Tolucombi jista’ jkollu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Xi kultant jistgħu jseħħu sturdament jew ngħas meta wieħed ikun qed jieħu Tolucombi.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar effett sekondarju komuni hu sturdament. Anġjoedema serja tista’ sseħħ b’mod rari (f’inqas minn każ 1 f’kull 1,000 pazjent).

L-inċidenza totali ta’ avvenimenti avversi rrappurtati b’Tolucombi kienet komparabbli ma’ dawk irrappurtati b’telmisartan waħdu fi provi kkontrollati u *randomised* li saru fuq 1471 pazjent li kienu randomised biex jirċievu telmisartan flimkien ma’ hydrochlorothiazide (835) jew telmisartan biss (636). Ir-relazzjoni tal-effetti mhux mixtieqa assoċjati mad-doża ma’ kinitx stabbilita, u l-effetti ma wrew l-ebda korrelazzjoni mas-sess, ma’ l-età, jew mar-razza tal-pazjenti.

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-provi kliniċi kollha u li seħħew b’mod iktar frekwenti (p ≤0.05) meta ngħata telmisartan flimkien ma’ hydrochlorothiazide milli meta ngħata l-plaċebo, qed jintwerew hawn taħt skond il-klassi tas-sistema tal-organi. Reazzjonijiet avversi li huma magħrufa li jseħħu meta kull komponent jingħata waħdu, iżda li ma kinux osservati fil-provi kliniċi, jistgħu jseħħu matul il-kura b’Tolucombi.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skond kategoriji ta’ frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000), mhux magħrufa (ma jistgħux ikunu stmati mid-dejta disponibbli).

F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

|  |  |
| --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  |
| Rari:  Disturbi fis-sistema immuni  Rari: | Bronkite, farinġite, sinusite  Aggravament jew attivazzjoni ta’ lupus erythematosus sistemiku1 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | |
| Mhux komuni:  Rari: | Ipokalemija,  Iperurikemija, iponatremija |
| Disturbi psikjatriċi |  |
| Mhux komuni:  Rari: | Ansjetà  Dipressjoni |
| Disturbi fis-sistema nervuża |  |
| Komuni:  Mhux komuni:  Rari: | Sturdament  Sinkope, parestesija  Nuqqas ta’ rqad, disturbi fl-irqad |
| Disturbi fl-għajnejn |  |
| Rari: | Disturbi tal-vista, vista mċajpra |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | |
| Mhux komuni: | Vertigo |
| Disturbi fil-qalb |  |
| Mhux komuni: | Takikardija, arritmiji |
| Disturbi vaskulari |  |
| Mhux komuni: | Pressjoni tad-demm baxxa, pressjoni tad-demm baxxa meta wieħed ikun bilwieqfa |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | |
| Mhux komuni:  Rari: | Dispneja  Problemi respiratorji (li jinkludu pnewmonite u edima pulmonari) |
| Disturbi gastro-intestinali |  |
| Mhux komuni:  Rari: | Dijarea, ħalq xott, gass  Uġigħ addominali, stitikezza, dispepsja, rimettar, gastrite |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara |  |
| Rari: | Funzjoni epatika anormali/disturb fil-fwied2 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | |
| Rari: | Anġjoedima (ukoll b’riżultat fatali), eritema, ħakk, raxx, iperidrosi, urtikarja |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | |
| Mhux komuni:  Rari: | Uġigħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli, majalġja  Artralġja, bugħawwieġ fil-muskoli, uġigħ fir-riġlejn jew fid‑dirgħajn |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | |
| Mhux komuni: | Disfunzjoni erettili |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | |
| Mhux komuni:  Rari: | Uġigħ fis-sider  Mard bħal dak tal-influwenza, uġigħ |
| Investigazzjonijiet |  |
| Mhux komuni:  Rari: | Żieda tal-uric acid fid-demm  Żieda fil-kreatinina fid-demm, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, żieda fl-enzimi epatiċi fid-demm |

1: Ibbażat fuq esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq

2: Għal deskrizzjoni addizzjonali, jekk jogħġbok ara s-sottosezzjoni, “*Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula”*.

*Informazzjoni addizzjonali dwar komponenti individwali*

L-effetti mhux mixtieqa li kienu rrappurtati qabel b’wieħed mill-komponenti individwali jistgħu jsaħħu l-effetti mhux mixtieqa b’Tolucombi, anki jekk dawn ma kinux osservati fil-provi kliniċi li saru fuq dan il-prodott.

Telmisartan:

L-effetti mhux mixtieqa seħħew bi frekwenza simili f’pazjenti li kieku kkurati bil-plaċebo u b’telmisartan.

L-inċidenza totali ta’ avvenimenti avversi rrappurtati b’telmisartan (41.4%) kienet ġeneralment komparabbli mal-plaċebo (43.9%) fil-provi li saru li kienu kkontrollati bil-plaċebo. Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li ġejjin, elenkati hawn taħt, inġabru mill-provi kliniċi kollha f’pazjenti kkurati b’telmisartan għal pressjoni għolja jew f’pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar li huma f’riskju għoli ta’ avvenimenti kardjovaskulari.

|  |  |
| --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  |
| Mhux komuni:  Rari: | Infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat tal-awrina li tinkludi ċistite  Sepsis li tinkludi riżultat fatali3 |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | |
| Mhux komuni:  Rari: | Anemija  Eosinofilja, tromboċitopenija |
| Disturbi fis-sistema immuni |  |
| Rari: | Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet anafilattiċi |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | |
| Mhux komuni:  Rari: | Iperkalemija  Ipogliċemija (f’pazjenti dijabetiċi) |
| Disturbi fil-qalb |  |
| Mhux komuni: | Bradikardija |
| Disturbi fis-sistema nervuża | |
| Rari: | Ngħas |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | |
| Mhux komuni:  Rari ħafna: | Dispnea, sogħla  Mard interstizjali tal-pulmun3 |
| Disturbi gastro-intestinali |  |
| Rari: | Skonfort fl-istonku |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | |
| Rari: | Ekżema, eruzzjoni minħabba l-mediċina, eruzzjoni tossika tal-ġilda |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | |
| Rari: | Artosi, uġigħ fit-tendini |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | |
| Mhux komuni: | Indeboliment renali (li jinkludi insuffiċjenza renali akuta) |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | |
| Mhux komuni: | Astenja |
| Investigazzjonijiet |  |
| Rari: | Tnaqqis fl-emoglobina |

3: Għal deskrizzjoni addizzjonali, jekk jogħġbok ara s-sottosezzjoni, “*Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula”*.

Hydrochlorothiazide:

Hydrochlorothiazide jista’ jikkaġuna jew iżid l-ipovolemija li tista’ twassal għal żbilanċ fl-elettroliti (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi ta’ frekwenza mhux magħrufa rrappurtati bl-użu ta’ hydrochlorothiazide waħdu jinkludu:

|  |  |
| --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  |
| Mhux magħrufa: | Sijaloadenite |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) | |
| Mhux magħrufa: | Kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta’ ċellola bażali u Karċinoma ta’ ċellola skwamuża) |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | |
| Rari: | Tromboċitopenija (xi kultant b’purpura) |
| Mhux magħrufa: | Anemija aplastika, anemija emolitika, insuffiċjenza fil-funzjoni tal-mudullun, lewkopenija, newtropenija, agranuloċitosi |
| Disturbi fis-sistema immuni |  |
| Mhux magħrufa: | Reazzjonijiet anafilattiċi, sensittività eċċessiva |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja |  |
| Mhux magħrufa: | Kontroll inadegwat ta’ dijabete *mellitus* |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n‑nutrizzjoni | |
| Komuni: | Ipomanjesimja |
| Rari: | Iperkalċemija |
| Rari ħafna: | Alkalożi ipokloremika |
| Mhux magħrufa: | Anoreksja, tnaqqis fl-aptit, żbilanċ fl-elettroliti, iperkolesterolemija, ipergliċemija, ipovolemija |
| Disturbi psikjatriċi |  |
| Mhux magħrufa: | Irrikwitezza |
| Disturbi fis-sistema nervuża |  |
| Rari: | Uġigħ ta’ ras |
| Mhux magħrufa: | Rasek fl-arja |
| Disturbi fl-għajnejn |  |
| Mhux magħrufa | Ksantopsija, effużjoni korojdali, mijopja akuta, glawkoma tal-għeluq tal-angolu akuta |
| Disturbi vaskulari |  |
| Mhux magħrufa: | Vaskulite nekrotizzanti |
| Disturbi gastro-intestinali |  |
| Komuni: | Dardir |
| Mhux magħrufa: | Pankreatite, skonfort fl-istonku |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara |  |
| Mhux magħrufa: | Suffejra epatoċellulari, suffejra kolestatika |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il‑ġilda | |
| Mhux magħrufa: | Sindrome qisu tal-lupus, reazzjonijiet ta’ sensittività għad‑dawl, vaskulite fil-ġilda, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | |
| Mhux magħrufa: | Dgħufija |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | |
| Mhux magħrufa: | Nefrite interstizjali, disfunzjoni renali, glikosurja |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | |
| Mhux magħrufa: | Deni |
| Investigazzjonijiet |  |
| Mhux magħrufa: | Żieda fit-triglycerides |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Funzjoni anormali tal-fwied/disturb fil-fwied

Il-biċċa l-kbira ta’ każijiet ta’ funzjoni anormali tal-fwied/disturb tal-fwied minn esperjenza ta’ wara t‑tqegħid fis-suq, seħħew f’pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Sepsis

Fil-prova PRoFESS, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta’ sepsis b’telmisartan meta mqabbel mal‑plaċebo. L-avveniment jista’ jkun sejba b’kumbinazzjoni jew hu marbut ma’ mekkaniżmu li bħalissa mhuwiex magħruf (ara sezzjoni 5.1).

Mard interstizzjali tal-pulmun

Każijiet ta’ mard interstizzjali tal-pulmun ġew rapportati fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f’assoċjazzjoni temporali mat-teħid ta’ telmisartan. Madanakollu, relazzjoni kawżali ma ġietx stabbilita.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Hemm informazzjoni limitata disponibbli għal telmisartan fir-rigward ta’ doża eċċessiva fil-bnedmin. Il-grad sa fejn hydrochlorothiazide jitneħħa permezz tal-emodijalisi ma kienx stabbilit.

Sintomi

L-iktar sintomi prominenti ta’ doża eċċessiva ta’ telmisartan kienu pressjoni tad-demm baxxa ħafna u takikardja; bradikardja, sturdament, rimettar, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza renali akuta kienu wkoll irrappurtati. Doża eċċessiva b’hydrochlorothiazide hi marbuta ma’ tnaqqis fl‑elettroliti (ipokalemija, ipokloremija) u ipovolemija li tirriżulta minn dijuresi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta’ doża eċċessiva huma nawseja u ngħas. L-ipokalemija tista’ tirriżulta fi spażmi tal-muskoli u/jew iżżid l-arritmija marbuta ma’ l-użu fl-istess ħin ta’ digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali antiarritmijaċi.

Kura

Telmisartan ma jitneħħiex permezz tal-emodijalisi. Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u l‑kura għandha tkun sintomatika u ta’ appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-ħin minn meta d-doża tkun ittieħdet, u fuq is-severità tas-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu li l-pazjent jiġi mġiegħel jirremetti u/jew il-ħasil ġastriku. Il-faħam attivat jista’ jkun utli fil-kura ta’ doża eċċessiva. Il-livelli tal-elettroliti u tal-kreatinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati ta’ spiss. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru, u jingħata malajr sostitut tal-melħ u tal-volum.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxi fuq is-sistema renin-angiotensin, antagonisti tar-riċettur ta’ angiotensin II u dijuretiċi, Kodiċi ATC: C09DA07

Tolucombi hu taħlita ta’ antagonist tar-riċettur ta’ angiotensin II, telmisartan, u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Din it-taħlita ta’ dawn l-ingredjenti għandha effett miżjud kontra l‑pressjoni għolja, u tbaxxi l-pressjoni tad-demm iktar milli kieku jingħata xi komponent wieħed biss. Tolucombi mogħti darba kuljum jipproduċi tnaqqis effettiv u stabbli fil-pressjoni tad‑demm fil-medda kollha tad-doża terapewtika.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Telemisartan hu antagonist effettiv li jingħata mill-ħalq, tar-riċetturi ta’ angiotensin II (tip AT1). Telmisartan jieħu post angiotensin II b’affinità għolja ħafna mis-sit fejn jeħel fis-sottotip tar-riċettur AT1, li hu responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta’ angiotensin II. Telmisartan ma jesibixxi l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT1. Telmisartan jeħel b’mod selettiv mar-riċettur AT1. It-twaħħil idum ħafna. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT2 u riċetturi AT oħrajn inqas karatterizzati. Il-rwol funzjonali ta’ dawn ir-riċetturi mhuwiex magħruf, kif lanqas hu magħruf l‑effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiżdiedu permezz ta’ telmisartan. Il-livelli ta’ aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan ma jinibixxix ir-renina fil-plażma umana jew jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxix l‑enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin. Għalhekk mhux mistenni li jsaħħaħ l-effetti avversi medjati minn bradykinin.

Doża ta’ 80 mg ta’ telmisartan mogħtija lill-voluntiera b’saħħithom, kważi tinibixxi kompletament iż‑żieda fil-pressjoni tad-demm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm għal 24 siegħa u jista’ jibqa’ jitkejjel sa 48 siegħa.

Hydrochlorothiazide huwa dijuretiku thiazide. Il-mekkaniżmu tal-effett kontra l-pressjoni għolja ta’ dijuretiċi thiazide mhux magħruf għalkollox. Thiazides għandhom effett fuq il-mekkaniżmi tubulari renali ta’ assorbiment mill-ġdid tal-elettroliti, li jżid b’mod dirett it-tneħħija ta’ sodium u chloride bejn wieħed u ieħor f’ammonti ekwivalenti. L-azzjoni dijuretika ta’ hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività ta’ renin fil-plażma, iżżid it-tnixxija ta’ aldosterone, b’żidiet konsegwenti fit-tneħħija ta’ potassium u bicarbonate fl-awrina, u tnaqqis ta’ potassium fis-serum. Hu maħsub li permezz ta’ imblokk tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone, l-għoti ta’ telmisartan fl-istess waqt għandu tendenza li jreġġa’ lura t-telf tal-potassium assoċjat ma’ dawn id-dijuretiċi. B’hydrochlorothiazide, bidu ta’ dijuresi jseħħ fi żmien sagħtejn, u l-effett massimu jseħħ wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni tippersisti għal madwar 6-12-il siegħa.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament ta’ pressjoni għolja essenzjali

Wara l-ewwel doża ta’ telmisartan, l-attività kontra l-pressjoni għolja ssir evidenti gradwalment fi żmien 3 sigħat. It-tnaqqis massimu fil-pressjoni tad-demm ġeneralment jinkiseb wara 4-8 ġimgħat mill-bidu tal-kura, u jinżamm matul terapija fit-tul. L-effett kontra l-pressjoni tad-demm jippersisti l‑ħin kollu għal 24 siegħa wara li jingħata d-dożaġġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-kejl li jsir fil‑punt tal-effett massimu u immedjatament qabel id-doża li jmiss (sal-proporzjonijiet massimi li kienu ogħla minn 80 % b’mod konsistenti, wara li ngħataw dożi ta’ 40 u 80 mg ta’ telmisartan fi provi kliniċi b’telmisartan ikkontrollati bil-plaċebo.

F’pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, mingħajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. L-effikaċja anti-ipertensiva ta’ telmisartan hi komparabbli ma’ dik ta’ mediċini li jirrappreżentaw kategoriji oħrajn ta’ prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma’ amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Meta l-kura b’telmisartan titwaqqaf ħesrem, il-pressjoni tad-demm gradwalment terġa’ lura għal-livelli ta’ qabel il-kura, fuq perjodu ta’ diversi ġranet, mingħajr l-ebda evidenza ta’ pressjoni għolja *rebound*.

L-inċidenza totali ta’ sogħla xotta kienet inqas b’mod sinifikanti f’pazjenti kkurati b’telmisartan milli f’dawk li ngħataw inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu direttament iż‑żewġ kuri kontra l-pressjoni għolja.

Prevenzjoni kardjovaskulari

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) qabblet l-effetti ta’ telmisartan, ramipril u l-kombinazzjoni ta’ telmisartan u ramipril fuq riżultati kardjovaskulari f’25620 pazjent ta’ età minn 55 sena jew aktar bi storja medika ta’ mard tal-arterji koronarji, puplesija, TIA, mard fl-arterji periferali, jew dijabete mellitus ta’ tip 2 flimkien ma’ evidenza ta’ ħsara fl-organi aħħarin (eż. retinopatija, ipertrofija ventrikulari tax-xellug, makro jew mikroalbuminurija), li hi popolazzjoni f’riskju ta’ avvenimenti kardjovaskulari.

Il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali għal wieħed mit-tliet gruppi ta’ kura li ġejjin: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), jew il-kombinazzjoni ta’ telmisartan 80 mg flimkien ma’ ramipril 10 mg (n=8502), u segwit għal żmien medju ta’ osservazzjoni ta’ 4.5 snin.

Telmisartan wera effett simili bħal dak ta’ ramipril fit-tnaqqis tal-punt aħħari kompost primarju ta’ mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew dħul fl-isptar minħabba insuffiċjenza konġestiva tal-qalb. L-inċidenza tar-riżultat aħħari primarju kienet simili fil-gruppi ta’ telmisartan (16.7%) u ta’ ramipril (16.5%). Il-proporzjon ta’ periklu għal telmisartan meta mqabbel ma’ ramipril kien ta’ 1.01 (97.5% CI 0.93-1.10, p (non-inferjorità) = 0.0019 f’marġni ta’ 1.13). Ir-rata ta’ mortalità mill-kawżi kollha kienet ta’ 11.6% u 11.8% fost il-pazjenti kkurati b’telmisartan u b’ramipril, rispettivament.

Instab li telmisartan kien effettiv b’mod simili għal ramipril fir-riżultat aħħari sekondarju speċifikat minn qabel ta’ mewt kardjovaskulari, ta’ infart mijokardijaku mhux fatali, u ta’ puplesija mhux fatali [0.99 (97.5% CI 0.90-1.08), p (non-inferjorità) = 0.0004], il-punt aħħari primarju fl-istudju ta’ referenza HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), li kien investiga l-effett ta’ ramipril meta mqabbel mal-plaċebo.

Pazjenti tat-TRANSCEND intolleranti għal ACE-I, magħżula b’mod każwali, bi kriterji ta’ inklużjoni li kienu simili bħal dawk ta’ ONTARGET għal telmisartan 80 mg (n = 2954) jew plaċebo (n = 2972), it-tnejn mogħtija flimkien mal-kura standard. It-tul medju tal-follow upkien ta’ 4 snin u 8 xhur. Ma nstabet l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza tar-riżultat aħħari kompost primarju (mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew dħul fl-isptar minħabba insuffiċjenza konġestiva tal-qalb) [15.7% fil-grupp ta’ telmisartan u 17.0% fil-grupp ta’ plaċebo bi proporzjon ta’ periklu ta’ 0.92 (95% CI 0.81-1.05, p = 0.22)]. Kien hemm evidenza ta’ benefiċċju ta’ telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo fir-riżultat aħħari kompost sekondarju speċifikat minn qabel, ta’ mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, u puplesija mhux fatali [0.87 (95% CI 0.76-1.00, p = 0.048)]. Ma kien hemm ebda evidenza ta’ benefiċċju fuq mortalità kardjovaskulari (proporzjon ta’ periklu 1.03, 95% CI 0.85-1.24).

Sogħla u anġjoedema ġew irrappurtati b’mod inqas frekwenti f’pazjenti kkurati b’telmisartan milli f’pazjenti kkurati b’ramipril, filwaqt li pressjoni baxxa kienet irrappurtata b’mod iktar frekwenti bl-użu ta’ telmisartan.

Il-kombinazzjoni ta’ telmisartan ma’ ramipril ma żiditx benefiċċju addizzjonali minn meta ramipril jew telmisartan intużaw waħedhom. Il-mortalità CV u l-mortalità minħabba kull tip ta’ kawża kienu numerikament ogħla bil-kombinazzjoni. Barra minn hekk, kien hemm inċidenza ogħla b’mod sinifikanati ta’ iperkalemija, insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa u sinkope fil-parti tal-istudju dwar il-kombinazzjoni. Għalhekk, l-użu ta’ kombinazzjoni ta’ telmisartan u ramipril mhuwiex rakkomandat f’din il-popolazzjoni.

Fil-prova "Kors ta’ Prevenzjoni Biex Tevita b’Mod Effettiv Puplesiji Oħrajn" (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes* - PRoFESS), f’pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar, li dan l-aħħar kellhom puplesija, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta’ sepsis għal telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo, 0.70 % vs. 0.49 % [RR 1.43 (95 % intervall ta’ kunfidenza 1.00 - 2.06)]; l-inċidenza ta’ każijiet ta’ sepsis fatali żdiedet għal pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan (0.33 %) vs. pazjenti li kienu qed jieħdu l-plaċebo (0.16 %) [RR 2.07 (95 % intervall ta’ kunfidenza 1.14 - 3.76)]. Ir-rata osservata taż-żieda tal-okkorrenza ta’ sepsis assoċjata mal-użu ta’ telmisartan tista’ jew tkun sejba b’kumbinazzjoni jew hi marbuta ma’ mekkaniżmu li bħalissa mhuwiex magħruf.

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta’ inibitur ta’ ACE flimkien ma’ imblokkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f’pazjenti bi storja medika ta’ mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta’ ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f’pazjenti b’dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta’ benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata żieda fir-riskju ta’ iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma’ monoterapija. Minħabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta’ ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta’ ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II m’għandhomx jintużaw fl-istess ħin f’pazjenti b’nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma’ terapija standard ta’ inibitur ta’ ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II f’pazjenti b’dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minħabba żieda fir-riskju ta’ riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta’ aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta’ interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b’mod iktar frekwenti fil-grupp ta’ aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo.

Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b’hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta’ mortalità u l‑morbożità kardjovaskulari.

L-effetti tat-taħlita fissa tad-doża ta’ telmisartan/HCTZ fuq il-mortalità u l-morbożità kardjovaskulari għadhom mhumiex magħrufa.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wieħed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71,533 każ ta’ BCC u 8,629 każ ta’ SCC imqabbla ma’ 14,430,833 u għal 172,462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta’ HCTZ (≥50,000 mg kumulattiva) ġie assoċjat ma’ OR aġġustata ta’ 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u lesponiment għal HCTZ: 633 każ ta’ kanċer tax-xoffa tqabblu ma’ 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, blużu ta’ strateġija ta’ teħid ta’ kampjuni b’riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b’OR aġġustata ta’ 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir (~25,000 mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva (~100,000 mg) (ara wkoll issezzjoni 4.4).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

L-għoti flimkien ta’ hydrochlorothiazide u telmisartan ma jidhirx li jaffettwa l-farmakokinetika tal-ebda waħda miż-żewġ mediċini f’persuni f’saħħithom.

Assorbiment:

Telmisartan: Wara l-għoti mill-ħalq, konċentrazzjonijiet massimi ta’ telmisartan jintlaħqu wara 0.5 – 1.5 siegħa wara d-dożaġġ. Il-bijodisponibilità assoluta ta’ telmisartan f’doża ta’ 40 mg u 160 mg kienet ta’ 42 % u 58 %, rispettivament. L-ikel inaqqas ftit il-bijodisponibilità ta’ telmisartan bi tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma - ħin (AUC) ta’ madwar 6% bil-pillola ta’ 40 mg, u madwar 19 % wara doża ta’ 160 mg. Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittieħed fl-istat sajjem jew ma’ ikel. It-tnaqqis żgħir fl-AUC mhux mistenni li jikkawża tnaqqis fl-effikaċja terapewtika. Telmisartan ma jakkumulaz b’mod sinifikanti fil-plażma meta jingħata ripetutament.

Hydrochlorothiazide: Wara l-għoti ta’ Tolucombi mill-ħalq, il-konċentrazzjonijiet massimi ta’ hydrochlorothiazide jintlaħqu wara madwar 1.0 – 3.0 sigħat wara d-dożaġġ. Ibbażat fuq it-tneħħija kumulattiva renali ta’ hydrochlorothiazide, il-bijodisponibilità assoluta kienet ta’ madwar 60 %.

Distribuzzjoni:

Telmisartan jeħel ħafna mal-proteini fil-plażma (>99.5 %), l-aktar ma’ l-albumina u alpha1-acid glycoprotein. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni għal telmisartan hu ta’ madwar 500 litru, li jindika twaħħil addizzjonali mat-tessut.

Hydrochlorothiazide jeħel mal-proteini fil-plażma f’ammont ta’ 68 %, u l-volum apparenti tad-distribuzzjoni hu ta’ 0.83-1.14 l/kg.

Bijotrasformazzjoni:

Telmisartan hu metabolizzat permezz ta’ konjugazzjoni li tifforma acylglucuronide, li hu farmakoloġikament inattiv. Il-glucuronide tal-kompost ewlieni hu l-uniku metabolit li kien identifikat fil-bniedem. Wara doża waħda ta’ telmisartan ittikkettat 14C, il-glucuronide jirrappreżenta madwar 11 % tar-radjuattività mkejla fil-plażma. L‑isoenzimi ta’ ċitokrom P450 mhumiex involuti fil‑metaboliżmu ta’ telmisartan.

Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat fil-bniedem.

Eliminazzjoni:

Telmisartan: Wara l-għoti ġol-vini jew mill-ħalq ta’ telmisartan ittikkettat 14C, il-biċċa l-kbira tad-doża li tingħata (>97 %) kienet eliminata fl-ippurgar permezz ta’ tneħħija biljari. Fl-awrina nstabu biss ammonti żgħar ħafna.. It-tneħħija totali ta’ telmisartan mill-plażma wara l-għoti mill-ħalq hi ta’ 1500 ml/min. Il-*half-life* tat-tneħħija terminali kienet ta’ >20 siegħa.

Hydrochlorothiazide jitneħħa kważi kollu bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. Madwar 60 % tad-doza orali titneħħa bħala sustanza mhux mibdula fi żmien 48 siegħa. Ir-rata ta’ tneħħija renali hi ta’ madwar 250-300 ml/min. Il-*half-life* tal-‑eliminazzjoni terminali ta’ hydrochlorothiazide hi ta’ 10 – 15-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

Telmisartan: Il-farmakokinetika ta’ telmisartan mogħti mill-ħalq mhux lineari tul dożi minn 20 ‑ 160 mg b’żidiet aktar milli proporzjonali tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma (Cmax u AUC) b’żidiet fid-dożi.

Hydrochlorothiazide juri farmakokinetika lineari.

Pazjenti anzjani

Il-farmakokinetika ta’ telmisartan mhumiex differenti bejn pazjenti anzjani u dawk li għandhom inqas minn 65 sena.

Sess

Il-konċentrazzjonijiet ta’ telmisartan fil-plażma huma ġeneralment 2-3 darbiet ogħla fin-nisa milli fl‑irġiel. Madankollu, fil-provi kliniċi, ma nstabu l-ebda żidiet sinifikanti fin-nisa fir-rispons tal‑pressjoni tad-demm, jew fl-inċidenza ta’ pressjoni baxxa meta wieħed ikun bilwieqfa. L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ. Kien hemm tendenza għal konċentrazzjonijiet ogħla ta’ hydrochlorothiazide fil-plażma f’pazjenti nisa milli fl-irġiel. Din ma kinitx ikkunsidrata li għandha rilevanza klinika.

Pazjenti b’indeboliment renali

L-eliminazzjoni renali ma tikkontribwixxix għat-tneħħija ta’ telmisartan. Ibbażat fuq esperjeza modesta f’pazjenti b’indeboliment renali minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina ta’ 30-60 ml/min, medja ta’ madwar 50 ml/min), l-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f’pazjenti b’funzjoni renali mnaqqsa. Telmisartan ma jitneħħiex mid-demm bl-emodijalisi. F’pazjenti b’indeboliment fil-funzjoni renali, ir-rata tat-tneħħija ta’ hydrochlorothiazide titnaqqas. Fi studju tipiku f’pazjenti b’medja ta’ tneħħija tal-kreatinina ta’ 90 ml/min, il-*half-life* tal-eliminazzjoni ta’ hydrochlorothiazide żdiedet. F’pazjenti li huma funzjonalment aneferiċi, il-*half-life* tal-eliminazzjoni hi ta’ madwar 34 siegħa.

Pazjenti b’indeboliment epatiku

Studji farmakokinetiċi f’pazjenti b’indeboliment epatiku juru żieda fil-bijodisponibilità assoluta sa kważi 100 %. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni ma tinbidilx f’pazjenti b’indeboliment epatiku.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studji dwar is-sigurtà qabel l-użu kliniku li saru bl-għoti flimkien ta’ telmisartan u hydrochlorothiazide f’firien u klieb bi pressjoni tad-demm normali, dożi li pproduċew espożizzjoni komparabbli ma’ dik fil-medda terapewtika klinika, ma żvelaw l-ebda sejbiet addizzjonali li ma kinux diġà osservati bl-għoti ta’ kull mediċina waħidha. Is-sejbiet tossikoloġiċi osservati jidhru li m’għandhom l-ebda rilevanza għall-użu terapewtiku fil-bniedem.

Ir-riżultati tossikoloġiċi magħrufa sew minn studji li kienu saru qabel l-użu kliniku b’inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin u b’ antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II kienu: tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli l-ħomor (eritroċiti, emoglobina, ematokrit), bidliet tal-emodinamika renali (żieda fin-nitroġenu tal-urea fid-demm u kreatinina), żieda fl-attività tar-renin fil-plażma, ipertrofija/iperplasija taċ-ċelluli juxtaglomerulari, u ħsara mukożali gastrika. Il-leżjonijiet gastriċi setgħu jkunu evitati/jittaffew permezz ta’ supplimentazzjoni orali ta’ soluzzjoni ta’ sodium chloride kif ukoll billi l-annimali nżammem fi gruppi. Fil-klieb, it-twessigħ tubulari renali u l-atrofija kienu osservati. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati li huma minħabba l-attività farmakoloġika ta’ telmisartan.

Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ċara ta’ effett teratoġeniku, madankollu fil-livelli ta’ dożi ta’ telmisartan li kienu tossiċi, ġie osservat effett fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieħ, bħal piż baxx tal‑ġisem u dewmien biex jinfetħu l-għajnejn.

Telmisartan ma wera l-ebda evidenza ta’ mutaġeniċità u ta’ attività klastoġenika rilevanti fi studji *in vitro*, u l-ebda evidenza ta’ karċinoġeneċità fil-firien u fil-ġrieden. Studji b’hydrochlorothiazide urew evidenza ekwivoka għal effett ġenotossiku jew karċinoġeniku f’xi mudelli sperimentali. Madankollu, l-esperjenza estensiva fil-bniedem b’hydrochlorothiazide ma wrietx rabta bejn l-użu tiegħu u ż-żieda fin-neoplażmi.

Għall-potenzjal fetotossiku tat-taħlita ta’ telmisartan/hydrochlorothiazide, ara sezzjoni 4.6.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Hydroxypropylcellulose

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Mannitol

Meglumine

Povidone (K30)

Red ferric oxide (E172)

Silica, anidru kollojdali

Sodium hydroxide (E524)

Sodium stearyl fumarate

Sorbitol (E420)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Folji (fojl ta’ OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 3 snin

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b’dessikant//fojl tal-Al): Sentejn

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Folji (fojl ta’ OPA/tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 u 100 x 1 pillola f’kaxxa.

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b’dessikant//fojl tal-Al): 14 x 1 u 98 x 1 pillola f’kaxxa.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

**7. Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009

EU/1/13/821/010

EU/1/13/821/031

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

EU/1/13/821/011

EU/1/13/821/012

EU/1/13/821/013

EU/1/13/821/014

EU/1/13/821/015

EU/1/13/821/016

EU/1/13/821/017

EU/1/13/821/018

EU/1/13/821/019

EU/1/13/821/020

EU/1/13/821/032

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta’ Marzu 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta’ Jannar 2018

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>/.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tolucombi 80 mg/25 mg pilloli

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 80 mg ta’ telmisartan u 25 mg ta’ hydrochlorothiazide.

Eċċipjenti b’effett magħruf:

Kull pillola fiha 114 mg ta’ lactose (bħala monohydrate) u 294.08 mg ta’ sorbitol (E420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola.

Bajda għal safrani abjad u safrani irħamat fuq in-naħa opposta ta’ pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 18 mm x 9 mm.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Kura ta’ pressjoni tad-demm għolja essenzjali.

Tolucombi taħlita fissa tad-doża (80 mg telmisartan/25 mg hydrochlorothiazide) hi indikata f’pazjenti li pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata b’mod adegwat b’Tolucombi 80 mg/12.5 mg (80 mg telmisartan/12.5 mg hydrochlorothiazide) jew f’pazjenti li qabel kienu stabilizzati fuq telmisartan u hydrochlorothiazide mogħtija separatament.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

Tolucombi għandu jittieħed f’pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b’telmisartan waħdu. It-titrazzjoni individwali tad-doża b’kull wieħed miż-żewġ komponenti hi rakkomandata qabel ma wieħed jaqleb għat-taħlita fissa tad-doża. Meta jkun klinikament xieraq, bidla diretta minn monoterapija għat-taħlita tista’ tkun ikkunsidrata.

* Tolucombi 80 mg/25 mg jista’ jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata sew b’Tolucombi 80 mg/12.5 mg jew lil pazjenti li qabel kienu stabilizzati fuq telmisartan u hydrochlorothiazide mogħtija separatament.

Tolucombi hu disponibbli wkoll f’dożi b’qawwa ta’ 40 mg/12.5 mg u 80 mg/12.5 mg.

*Indeboliment renali*

Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment epatiku*

F’pazjenti b’indeboliment epatiku minn ħafif sa moderat, il-pożoloġija m’għandhiex taqbeż Tolucombi 40 mg/12.5 mg darba kuljum. Tolucombi mhuwiex indikat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever. It-thiazides għandhom jintużaw b’attenzjoni f’pazjenti b’funzjoni epatika indebolita (ara sezzjoni 4.4).

*Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Tolucombi fit tfal u l-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Il-pilloli Tolucombi huma biex jingħataw darba kuljum mill-ħalq u għandhom jittieħdu flimkien ma’ ammont adegwat ta’ likwidu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Sensittività eċċessiva għal sustanzi oħrajn derivati minn sulphonamides (għax hydrochlorothiazide hu prodott mediċinali derivat minn sulphonamide).
* It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
* Kolestasi u mard ostruttiv tal-marrara.
* Indeboliment epatiku sever.
* Indeboliment renali sever (rata ta’ tneħħija ta’ kreatinina ta’ < 30 ml/min).

Ipokalemija refrattarja, iperkalċemija.

L-użu fl-istess ħin ta’ Tolucombi ma’ prodotti li jkun fihom aliskiren hu kontraindikat f’pazjenti b’dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliewi (GFR < 60 ml/min/1.73 m2) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tqala

Antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II m’għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Ħlief jekk it-tkomplija tat-terapija bl-antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandha tinbidlilhom il-kura għal waħda b’kura alternattiva b’mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t‑tqala tkun iddijanjostikata, il-kura b’antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Indeboliment epatiku

Tolucombi m’għandux jingħata lil pazjenti b’kolestasi, b’disturbi ostruttivi tal-marrara jew li għandhom insuffiċjenza epatika severa (ara sezzjoni 4.3), għax telmisartan hu eliminat fil-biċċa l-kbira tiegħu mal-bili. Jista’ jkun mistenni li dawn il-pazjenti jkollhom rata mnaqqsa ta’ tneħħija epatika għal telmisartan.

Flimkien ma’ dan, Tolucombi għandu jintuża bl-attenzjoni f’pazjenti b’indeboliment tal-funzjoni epatika jew mard progressiv tal-fwied, għax tibdil żgħir fil-fluwidu u fil-bilanċ tal-elettroliti jista’ jikkawża koma epatika. M’hemm l-ebda esperjenza klinika b’Tolucombi f’pazjenti b’indeboliment epatiku.

Pressjoni għolja renovaskulari

Hemm riskju miżjud ta’ pressjoni baxxa ħafna severa u insuffiċjenza renali meta pazjenti bi stenosi bilaterali fl-arterja renali jew bi stenosi tal-arterja għal kilwa waħda li tkun taħdem, ikunu kkurati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw is-sistema renin-angiotensin-aldosterone.

Indeboliment renali u trapjant tal-kliewi

Tolucombi ma jridx jintuża f’pazjenti b’indeboliment renali sever (rata ta’ tneħħija tal-kreatinina ta’ < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.3). M’hemmx esperjenza dwar l-għoti ta’ Tolucombi f’pazjenti bi trapjant riċenti tal-kliewi. L-esperjenza b’Tolucombi hi modesta f’dawk il-pazjenti b’indeboliment renali minn ħafif sa moderat, u għalhekk, monitoraġġ pejodiku tal-livelli tal-potassium, tal-kreatinina u tal-uric acid serum hu rakkomandat. Ażotemija assoċjata ma’ thiazide dijuretiku tista’ sseħħ f’pazjenti b’indeboliment fil-funzjoni renali.

Ipovolemija intravaskulari

Pressjoni baxxa ħafna sintomatika, speċjalment wara l-ewwel doża, tista’ sseħħ f’pazjenti li għandhom volum u/jew sodium li jkun tnaqqas minn terapija dijuretika vigoruża, restrizzjoni tal-melħ fid-dieta, dijarea jew rimettar. Dawn il-kundizzjonijiet għandhom ikunu kkoreġuti qabel l-għoti ta’ Tolucombi.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess ħin ta’ inibituri ta’ ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II jew aliskiren iżid ir-riskju ta’ pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi). Imblokk doppju ta’ RAAS permezz tal-użu kombinat ta’ inibituri ta’ ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b’imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-superviżjoni ta’ speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demm.

Inibituri ta’ ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II m’għandhomx jintużaw fl-istess ħin f’pazjenti b’nefropatija dijabetika.

Kundizzjonijiet oħrajn bl-istimulazzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone

F’pazjenti fejn it-ton vaskulari u l-funzjoni renali jiddependu b’mod predominanti fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b’insuffiċjenza konġestiva severa tal-qalb jew li għandhom mard prinċipali renali, li jinkludi stenosi tal-arterja renali), il-kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw din is-sistema kienet assoċjata ma’ pressjoni baxxa ħafna akuta, iperażotemija, oligurja, jew, b’mod rari, ma’ insuffiċjenza renali akuta (ara sezzjoni 4.8).

Aldosteroniżmu primarju

Pazjenti b’aldosteroniżmu primarju ġeneralment mhux ser jirrispondu għal prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja li jaġixxu permezz tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin. Għalhekk, l-użu ta’ Tolucombi mhuwiex rakkomandat.

Stenosi tal-valv mitrali u aortiku, kardjomijopatija ipertropika ostruttiva

Bħal fil-każ ta’ mediċini oħrajn li jwessgħu l-arterji/vini, għandha tingħata attenzjoni speċjali lil pazjenti li jbatu minn stenosi mitrali jew aortika, jew kardjomijopatija ipertropika ostruttiva.

Effetti metaboliċi u endokrinali

It-terapija b’thiazide tista’ tindebbolixxi t-tolleranza għall-glucose filwaqt li tista’ sseħħ ipogliċemija f’pazjenti dijabetiċi li jkunu qed jirċievu terapija bl-iunsulina jew kontra d-dijabete u kura b’telmisartan. Għalhekk, f’dawn il-pazjenti għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-glucose fid-demm; aġġustament fid-doża tal-insulina jew tal-mediċini kontra d-dijabete jista’ jkun meħtieġ, meta indikat. Dijabete mellitus moħbija tista’ toħroġ waqt it-terapija b’thiazide.

Żieda fil-livelli tal-kolesterol u tat-trigliċeridi kienet assoċjata ma’ terapija dijuretika b’thiazide; madankollu, bid-doża ta’ 12.5 mg li hemm f’Tolucombi, effetti minimi kienu rrappurtati, jew l-ebda effett.

L-iperurikemija tista’ sseħħ, jew gotta franka tista’ tiggrava, f’xi pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija b’thiazide.

Żbilanċ fl-elettroliti

Bħal kull pazjent li jkun qed jirċievi terapija dijuretika, il-livell tal-elettroliti fis-serum għandu jitkejjel f’intervalli xierqa.

It-thiazides, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jikkawżaw żbilanċ fil-fluwidu jew żbilanċ fl-elettroliti (li jinkludi ipokalemija, iponatremija u alkalożi ipokloremika). Sinjali ta’ twissija ta’ żbilanċ fil-fluwidu jew fl-elettroliti huma nixfa fil-ħalq, għatx, astenja, letarġija, ngħas, nuqqas ta’ kwiet f’ġismek, uġigħ fil-muskoli jew bugħawwieġ, għeja muskolari, pressjoni baxxa, oligurja, takikardja u disturbi gastro-intestinali bħal nawseja u rimettar (ara sezzjoni 4.8).

Ipokalemija

Għalkemm l-ipokalemija tista’ tiżviluppa bl-użu ta’ dijuretiċi ta’ thiazide, terapija fl-istess ħin ma’ telmisartan tista’ tnaqqas l-ipokalemija li tkun ikkawżata mid-dijuretiku. Ir-riskju ta’ ipokalemija hu akbar f’pazjenti biċ-ċirrożi tal-fwied, f’pazjenti li jkollhom dijuresi attiva, f’pazjenti li mhumiex jirċievu biżżejjed elettroliti mill-ħalq, u f’pazjenti li qed jirċievu terapija fl-istess bil-kortikosterojdi jew bl-ormon Adrenokortikotropiku (ACTH) (ara sezzjoni 4.5).

Iperkalemija

Għal kuntrarju, minħabba l-antaġoniżmu tar-riċetturi ta’ angiotensin II (AT1) mill-komponent ta’ telmisartan ta’ Tolucombi, tista’ sseħħ l-iperkalemija. Għalkemm iperkalemija klinikament sinifikanti ma kinitx dokumentata b’Tolucombi, fatturi ta’ riskju għall-iżvilupp ta’ iperkalemija jinkludu insuffiċenzja renali u/jew insuffiċjenza tal-qalb, u dijabete mellitus. Dijuretiċi *potassium-sparing*, supplimenti tal-potassium jew sostituti tal-potassium li fihom il-melħ, għandhom jingħataw bl-attenzjoni flimkien ma’ Tolucombi (ara sezzjoni 4.5).

Iponatremija u alkalożi ipokloremika

M’hemm l-ebda evidenza li Tolucombi jista’ inaqqas jew jimpedixxi iponatremija kkawżata mid-dijuretiċi. In-nuqqas ta’ chloride ġeneralment ikun ħafif u normalment ma jkollux bżonn ta’ kura.

Iperkalċemija

It-thiazides jistgħu jnaqqsu it-tneħħija ta’ calcium ma’ l-awrina u jikkawżaw żieda żgħira u intermittenti ta’ calcium fis-serum fl-assenza ta’ disturbi magħrufa tal-metaboliżmu tal-calcium. Iperkalċemja notevoli tista’ tkun evidenza ta’ iperparatirojdiżmu moħbi. It-thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru t-testijiet għal funzjoni tal-paratirojde.

Ipomanjesemija

Intwera li t-thiazides jistgħu jżidu t-tneħħija urinarja tal-magnesium, li jista’ jirriżulta f’ipomanjesemija (ara sezzjoni 4.5).

Lactose, sorbitol u sodium

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m’għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha 294.08 mg sorbitol f’kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 58.8 kg. Għandu jittieħed kont ta’ l-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess ħin kif ukoll teħid ta’ sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-kontenut ta’ sorbitol fi prodotti mediċinali għallużu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta’ prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess ħin. Pazjenti li jiżnu 58.8 kg jew inqas b’intolleranza ereditarja tal-fruttozju (HFI, hereditary fructose intolerance) m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

Differenzi etniċi

Bħal fil-każ tal-antagonisti l-oħrajn kollha tar-riċettur ta’ angiotensin II, telmisartan jidher li hu inqas effettiv f’li jbaxxi l-pressjoni tad-demm f’nies suwed milli f’nies li mhumiex suwed, possibbilment minħabba l-prevalenza ogħla ta’ livelli baxxi ta’ renin fil-popolazzjoni sewda bi pressjoni għolja.

Oħrajn

Bħal kull mediċina kontra l-pressjoni għolja, it-tnaqqis eċċessiv fil-pressjoni tad-demm f’pazjenti b’kardjopatija iskemika jew b’mard karjovaskulari iskemiku, jista’ jirriżulta f’infart mijokardijaku jew f’puplesija.

Ġenerali

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide jistgħu jseħħu f’pazjenti bi storja medika, jew mingħajrha, ta’ allerġija jew ażżma tal-bronki, imma huma iktar possibbli f’pazjenti bi storja medika bħal din. It-tħarrix jew l-attivazzjoni ta’ *lupus erythematosus* sistemiku kien irrappurtat bl-użu ta’ djuretiċi ta’ thiazide, li jinkludu hydrochlorothiazide.

Każijiet ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività għad-dawl kienu rrappurtati b’dijuretiċi ta’ thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk matul il-kura sseħħ reazzjoni ta’ sensittività għad-dawl, hu rakkomandat li twaqqaf il-kura. Jekk l-għoti mill-ġdid tad-dijuretiku jkun ikkunsidrat li hu meħtieġ, hu rakkomandat li tipproteġi ż-żoni esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali.

Effużjoni korojdali, mijopja akuta u glawkoma ta’ għeluq l-angolu (Angle-Closure Glaucoma)

Hydrochlorothiazide, li huwa sulfonamide, jista’ jikkaġuna reazzjoni idjosinkratika, li tirriżulta f’effużjoni korojdali b’difett fil-kamp viżiv, mijopja temporanja akuta u glawkoma ta’ għeluq l-angolu. Is-sintomi jinkludu bidu akut ta’ tnaqqis fil-akutezza viżiva jew uġigħ fl-għajnejn u ġeneralment iseħħ fi żmien sigħat mill-bidu tat-teħid tal-mediċina. Jekk il-glawkoma ta’ għeluq l-angoli akuta ma tiġix ittrattata dan jista’ jwassal għal telf tal-vista permanenti. L-ewwel trattament hu li twaqqaf hydrochlorothiazide kemm jista’ jkun malajr. Trattament mediku jew kirurġiku malajr għandu mnejn jkollu jiġi kkonsidrat jekk il-pressjoni intraokulari jibqa’ ma jiġix ikkontrollat. Fatturi ta’ riskju li jistgħu jiżviluppaw il-glawgoma ta’ għeluq l-angolu jistgħu jinkludu storja ta’ silfonamide jew allerġija bil-penecillin.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Ġie osservat riskju akbar ta’ kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta’ ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta’ ċellola skwamuża (SCC)] b’doża kumulattiva li tiżdied ta’ esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjoloġiċi bbażati fuq ir-Reġistru Nazzjonali tal-Kanċer tad-Danimarka. L-azzjonijiet ta’ fotosensittività ta’ HCTZ jistgħu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jiġu informati bir-riskju ta’ NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b’mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrappurtaw minnufih kull leżjoni suspettata fil-ġilda. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f’każ ta’ esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda suspettati għandhom jiġu eżaminati minnufih b’inklużjoni potenzjali ta’ eżaminazzjoniiiet istoloġiċi tal-bijopsiji. L-użu ta’ HCTZ jista’ jkun li jrid jerġa’ jiġi kkunsidrat f’pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Lithium

Żidiet riversibbli fil-konċentrazzjonijiet ta’ lithium fis-serum u t-tossiċità kienu rrappurtati bl-għoti flimkien ta’ lithium ma’ inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin. Każijiet rari kienu irrappurtati wkoll b’antagonisti ta’ riċetturi ta’ angiotensin II (li jinkludu Tolucombi). L-għoti flimkien ta’ lithium u Tolucombi mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Jekk din it-taħlita turi li hi essenzjali, monitoraġġ bl-attenzjoni tal-livell tas-serum lithium hu rakkomandat matul użu fl-istess ħin.

Prodotti mediċinali marbuta ma’ telf tal-potassium u ipokalemija (eż. dijuretiċi kaliuretiċi oħrajn, lassattivi, kortikosterojdi, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium, salicylic acid u derivattivi tiegħu): Jekk tkun ser tingħata riċetta għal dawn il-mediċini mat-taħlita hydrochlorothiazide-telmisartan, il-monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma hu rakkomandat. Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-effett ta’ hydrochlorothiazide fuq is-serum potassium (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium jew jikkaġunaw iperkalemija (eż. inibituri ta’ ACE, dijuretiċi *potassium-sparing*, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, cyclosporin jew prodotti mediċinali oħrajn, bħal heparin sodium). Jekk tkun ser tingħata riċetta għal dawn il-prodotti mediċinali mat-taħlita hydrochlorothiazide-telmisartan, il-monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma hu rakkomandat. Ibbażat fuq l-esperjenza ma’ l-użu ta’ prodotti mediċinali oħrajn li jnaqqsu l-effett tas-sistema renin-angiotensin, l-użu fl-istess ħin tal-prodotti mediċinali msemmija hawn fuq jista’ jwassal għal żidiet fis-serum potassium, u għaldaqstant mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali affettwati minn disturbi fil-livell tal-potassium fis-serum

Monitoraġġ perjodiku tal-livell tal-potassium fis-serum u ECG huma rakkomandati meta Tolucombi jingħata ma’ prodotti mediċinali affettwati minn disturbi fil-livell tal‑potassium fis-serum (eż. digitalis glycosides, u anti-arritimiċi) u mal-prodotti mediċinali li ġejjin li jinduċu torsades de pointes (li jinkludu xi anti-arritimici), bl-ipokalemija, li hi fattur li jippredisponi t‑torsades de pointes.

* Anti-arritimiċi ta’ Klassi Ia (eż.: quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
* Anti-arritimiċi ta’ Klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
* xi tipi ta’ mediċini anti-psikotiċi: (eż. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
* oħrajn (eż. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine IV.).

Digitalis glycosides

Ipokalemija jew ipomanjesemija kkaġunati minn thiazide jiffavorixxu l-bidu ta’ arritmija kkaġunata minn digitalis (ara sezzjoni 4.4).

Digoxin

Meta telmisartan kien mogħti flimkien ma’ digoxin, ġew osservati żidiet medji fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (49%) u fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi (20%) ta’ digoxin. Meta jinbeda, jiġi aġġustat u jiġi mwaqqaf telmisartan, il-livelli ta’ digoxin għandhom jiġu mmonitorjati sabiex jinżammu l-livelli fil-medda terapewtika.

Mediċini oħrajn kontra l-pressjoni għolja

Telmisartan jista’ jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni ta’ mediċini oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) permezz tal-użu kombinat ta’ inibituri ta’ ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II jew aliskiren, hu assoċjat ma’ frekwenza ogħla ta’ avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta’ sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Prodotti mediċinali kontra d-dijabete (mediċini li jittieħdu mill-ħalq u insulina)

Aġġustament fid-doża ta’ prodotti mediċinali kontra d-dijabete jista’ jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Metformin

Metformin għandu jintuża bl-attenzjoni: hemm riskju ta’ aċidożi lattikali kkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali marbuta ma’ hydrochlorothiazide.

Cholestyramine u colestipol resins

L-assorbiment ta’ hydrochlorothiazide hu indebolit fil-preżenza ta’ reżini tal-iskambju enajoniċi.

Prodotti mediċinali mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid f’korsijiet ta’ dożaġġ kontra l-infjammazzjoni, inibituri ta’ COX-2 u NSAIDs mhux selettivi) jistgħu jnaqqsu l-effetti dijuretiċi, natriuretiċi u kontra l-pressjoni għolja ta’ thiazide, u l-effetti kontra l-pressjoni għolja tal-antagonisti tar-riċettur ta’ angiotensin II.

F’xi pazjenti li għandhom il-funzjoni renali kompromessa (eż. pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani b’funzjoni renali kompromessa), l-għoti flimkien ta’ antagonisti tar-riċettur ta’ angiotensin II u mediċini li jinibixxu cyclo-oxygenase, jista’ jirriżulta f’deterjorament addizzjonali tal-funzjoni renali, li jinkludi l-possibbiltà ta’ insuffiċjenza akuta renali, li normalment tkun riversibbli. Għalhekk, it-taħlita għandha tingħata bl-attenzjoni, speċjalment lil persuni anzjani. Il-pazjenti għandhom jingħataw l-ilma b’mod adegwat u għandha tingħata konsiderazzjoni lill-monitoraġġ tal-funzjoni renali wara l-bidu ta’ terapija fl-istess ħin u perjodikament wara dan.

Fi studju wieħed, l-għoti flimkien ta’ telmisartan u ramipril wassal għal żieda ta’ sa 2.5 darbiet fl‑AUC0-24 u Cmax ta’ ramipril u ramiprilat. Ir-rilevanza klinika ta’ din l-osservazzjoni mhijiex magħrufa.

Pressor amines (eż. noradrenaline)

L-effett ta’ pressor amines jista’ jitnaqqas.

Rilassanti tal-muskoli skeletriċi li mhumiex depolarizzanti (eż. tubocurarine)

L-effett tar-rilassanti tal-muskoli skeletriċi li mhumiex depolarizzanti jista’ jissaħħaħ b’hydrochlorothiazide.

Prodotti mediċinali użati fil-kura għal gotta (eż. probenecid, sulfinpyrazone u allopurinol): Aġġustament fid-dożaġġ ta’ mediċini urikosuriċi jista’ jkun meħtieġ għax hydrochlorothiazide jista’ jżid il-livell ta’ uric acid fis-serum. Żieda fid-dożaġġ ta’ probenecid jew ta’ sulfinpyrazone tista’ tkun meħtieġa. L-għoti flimkien ta’ thiazide jista’ jżid l-inċidenza ta’ reazzjonijiet minħabba sensittività eċċessiva għal allupurinol.

Calcium salts

Dijuretiċi thiazide jistgħu jżidu l-livelli tal-calcium fis-serum minħabba tnaqqis fit-tneħħija. Jekk tkun ser tingħata riċetta għal supplimenti tal-calcium jew prodotti mediċinali li jnaqqsu t-tneħħija tal-calcium (eż. terapija tal-vitamina D), il-livelli tal-calcium fis-serum għandu jkun immonitorat u d-dożaġġ tal-calcium għandu jkun aġġustata b’mod xieraq.

Imblokkaturi beta u diazoxide

L-effett ipergliċemiku ta’ imblokkaturi beta u ta’ diazoxide jista’ jiżdied bit-thiazides.

Mediċini antikolinerġiċi (eż. atropine u biperiden) jistgħu jżidu l-bijodisponibilità ta’ dijuretiċi tat-tip thiazide billi jnaqqsu moviment spontanju gastrointestinali u r-rata tat-tbattil tal-istonku.

Amantadine

It-thiazides jistgħu jżidu r-riskju ta’ reazzjonijiet avversi ikkawżati minn amantadine.

Mediċini ċitotossiċi (eż. cyclophosphamide, methotrexate): Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tneħħija renali ta’ prodotti mediċinali ċitotossiċi u jsaħħu l-effetti majelosuppressivi tagħhom.

Ibbażat fuq il-proprjetajiet farmakoloġiċi tagħhom, jista’ jkun mistenni li l-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jżidu l-effetti ipotensivi tal-mediċini kollha kontra l-pressjoni għolja, li jinkludu telmisartan: Baclofen, amifostine.

Flimkien ma’ dan, pressjoni tad-demm baxxa ħafna meta wieħed ikun bilwieqfa tista’ tiggrava permezz tal-alkoħol, barbiturates, mediċini narkotiċi jew anti-dipressanti.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

L-użu ta’ antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta’ antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II hu kontra-indikat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

M’hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta’ Tolucombi f’nisa tqal. Studji f’annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta’ teratoġeniċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m’hemm l-ebda dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b’antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II, riskji simili jistgħu jkunu jeżistu għal din il-klassi ta’ mediċini. Ħlief jekk it-tkomplija tal-kura bl-antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II tkun ikkunsidrata li hi essenzjali, il-pazjenti li jkunu qed jippjanaw li joħorġu tqal għandha tinbidlilhom il-kura għal waħda b’kura alternattiva b’mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil tas-sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjostikata, il-kura b’antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk ikun xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva.

Espożizzjoni għall-kura b’antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II matul it-tieni u t-tielet trimestri hu magħruf li tikkaġuna fetotossiċità (tnaqqis fil-funzjoni renali, oligoidramnios, ittardjar fl-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi tat-twelid (insuffiċjenza renali, pressjoni baxxa, iperkalemija). (Ara sezzjoni 5.3).

Jekk tkun seħħet espożizzjoni għal antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II mit-tieni trimestru tat-tqala, hu rakkomandat li jsir kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u tal-kranju.

Trabi li ommijiethom ikunu ħadu antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II, għandhom ikunu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Hemm esperjenza limitata b’hydrochlorothiazide matul it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru. Studji fuq l-annimali mhux biżżejjed. Hydrochlorothiazide jgħaddi minn ġol-plaċenta. Skont il-mekkaniżmu farmakoloġiku tal-azzjoni ta’ hydrochlorothiazide, l-użu tiegħu matul it-tieni u t-tielet trimestru jista’ jikkomprometti l-perfużjoni fetoplaċentali u jista’ jikkawża effetti lil fetu u lil trabi tat-twelid bħal icterus, disturb fil-bilanċ tal-elettroliti u tromboċitopenija.

Hydrochlorothiazide m’għandux jintuża għal edema waqt it-tqala, pressjoni għolja waqt it-tqala jew preeclampsia minħabba r-riskju ta’ tnaqqis fil-volum tal-plażma u ipoperfużjoni plaċentali, mingħajr l‑effett utli fuq il-kors tal-marda.

Hydrochlorothiazide m’għandux jintuża għal pressjoni għolja essenzjali f’nisa tqal ħlief f’sitwazzjonijiet rari fejn l-ebda kura oħra ma tkun tista’ tintuża.

Treddigħ

Minħabba li m’hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta’ Tolucombi waqt il-perjodu ta’ treddigħ, Tolucombi mhuwiex rakkomandat u kuri alternattivi li għandhom profili tas-sigurtà stabbiliti aħjar waqt it-treddigħ huma preferibbli, speċjalment meta omm tkun tredda’ tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Hydrochlorothiazide hu eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f’ammonti żgħar. Thiazides f’dożi għoljin li jikkawżaw dijuresi intensa jistgħu jinibixxu l-produzzjoni tal-ħalib. L-użu ta’ Tolucombi mhux irrikkmandat waqt it-tqala. Jekk Tolucombi jintuża waqt it-treddigħ, id-dożi għandhom ikunu baxxi kemm jista’ jkun.

Fertilità

Fi studji ta’ qabel l-użu kliniku, ma kienu osservati l-ebda effetti ta’ telmisartan u hydrochlorothiazide fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Tolucombi jista’ jkollu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Xi kultant jistgħu jseħħu sturdament jew ngħas meta wieħed ikun qed jieħu Tolucombi.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar effett sekondarju komuni hu sturdament. Anġjoedema serja tista’ sseħħ b’mod rari (f’inqas minn każ 1 f’kull 1,000 pazjent).

L-inċidenza totali u l-andament tal-avvenimenti avversi rrappurtati b’Tolucombi 80 mg/25 mg kienet komparabbli ma’ dawk b’Tolucombi 80 mg/12.5 mg. Ir‑relazzjoni tal-effetti mhux mixtieqa assoċjati mad-doża ma’ kinitx stabbilita, u l-effetti ma wrew l-ebda korrelazzjoni mas-sess, ma’ l-età, jew mar-razza tal-pazjenti.

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-provi kliniċi kollha u li seħħew b’mod iktar frekwenti (p ≤0.05) meta ngħata telmisartan flimkien ma’ hydrochlorothiazide milli meta ngħata l-plaċebo, qed jintwerew hawn taħt skond il-klassi tas-sistema tal-organi. Reazzjonijiet avversi li huma magħrufa li jseħħu meta kull komponent jingħata waħdu, iżda li ma kinux osservati fil-provi kliniċi, jistgħu jseħħu matul il-kura b’Tolucombi.

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati skond kategoriji ta’ frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000), mhux magħrufa (ma jistgħux ikunu stmati mid-dejta disponibbli).

F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

|  |  |
| --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  |
| Rari: | Bronkite, farinġite, sinusite |
| Disturbi fis-sistema immuni |  |
| Rari: Aggravament jew attivazzjoni ta’ lupus erythematosus sistemiku1 | |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | |
| Mhux komuni:  Rari: | Ipokalemija  Iperurikemija, iponatremija |
| Disturbi psikjatriċi |  |
| Mhux komuni:  Rari: | Ansjetà  Dipressjoni |
| Disturbi fis-sistema nervuża |  |
| Komuni:  Mhux komuni:  Rari: | Sturdament  Sinkope, parestesija  Nuqqas ta’ rqad, disrurbi fl-irqad |
| Disturbi fl-għajnejn |  |
| Rari: | Disturbi tal-vista, vista mċajpra |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | |
| Mhux komuni: | Vertigo |
| Disturbi fil-qalb |  |
| Mhux komuni: | Takikardija, arritmiji |
| Disturbi vaskulari |  |
| Mhux komuni: | Pressjoni tad-demm baxxa, pressjoni tad-demm baxxa meta wieħed ikun bilwieqfa |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | |
| Mhux komuni:  Rari: | Dispneja  Problemi respiratorji (li jinkludu pnewmonite u edima pulmonari) |
| Disturbi gastro-intestinali |  |
| Mhux komuni:  Rari: | Dijarea, ħalq xott, gass  Uġigħ addominali, stitikezza, dispepsja, rimettar, gastrite |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara |  |
| Rari: | Funzjoni epatika anormali/disturb fil-fwied2 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | |
| Rari: | Anġjoedima (ukoll b’riżultat fatali), eritema, ħakk, raxx, iperidrosi, urtikarja |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | |
| Mhux komuni:  Rari: | Uġigħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli, majalġja  Artralġja, bugħawwieġ fil-muskoli, uġigħ fir-riġlejn jew fid-dirgħajn |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | |
| Mhux komuni: | Disfunzjoni erettili |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | |
| Mhux komuni:  Rari: | Uġigħ fis-sider  Mard bħal dak tal-influwenza, uġigħ |
| Investigazzjonijiet |  |
| Mhux komuni:  Rari: | Żieda tal-uric acid fid-demm  Żieda fil-kreatinina fid-demm, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, żieda fl-enzimi epatiċi fid-demm |

1: Ibbażat fuq esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq

2: Għal deskrizzjoni addizzjonali, jekk jogħġbok ara s-sottosezzjoni, “*Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula”*.

*Informazzjoni addizzjonali dwar komponenti individwali*

L-effetti mhux mixtieqa li kienu rrappurtati qabel b’wieħed mill-komponenti individwali jistgħu jsaħħu l-effetti mhux mixtieqa b’Tolucombi, anki jekk dawn ma kinux osservati fil-provi kliniċi li saru fuq dan il-prodott.

Telmisartan:

L-effetti mhux mixtieqa seħħew bi frekwenza simili f’pazjenti li kieku kkurati bil-plaċebo u b’telmisartan.

L-inċidenza totali ta’ avvenimenti avversi rrappurtati b’telmisartan (41.4%) kienet ġeneralment komparabbli mal-plaċebo (43.9%) fil-provi li saru li kienu kkontrollati bil-plaċebo. Ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li ġejjin, elenkati hawn taħt, inġabru mill-provi kliniċi kollha f’pazjenti kkurati b’telmisartan għal pressjoni għolja jew f’pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar li huma f’riskju għoli ta’ avvenimenti kardjovaskulari.

|  |  |
| --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  |
| Mhux komuni:  Rari: | Infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat tal-awrina li tinkludi ċistite  Sepsis li tinkludi riżultat fatali3 |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | |
| Mhux komuni:  Rari: | Anemija  Eosinofilja, tromboċitopenija |
| Disturbi fis-sistema immuni |  |
| Rari: | Sensittività eċċessiva, reazzjonijiet anafilattiċi |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | |
| Mhux komuni:  Rari: | Iperkalemija  Ipogliċemija (f’pazjenti dijabetiċi) |
| Disturbi fil-qalb |  |
| Mhux komuni: | Bradikardija |
| Disturbi fis-sistema nervuża | |
| Rari: | Ngħas |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | |
| Mhux komuni:  Rari ħafna: | Dispnea, sogħla  Mard interstizjali tal-pulmun3 |
| Disturbi gastro-intestinali |  |
| Rari: | Skonfort fl-istonku |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | |
| Rari: | Ekżema, eruzzjoni minħabba l-mediċina, eruzzjoni tossika tal-ġilda |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | |
| Rari: | Artosi, uġigħ fit-tendini |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | |
| Mhux komuni: | Indeboliment renali (li jinkludi insuffiċjenza renali akuta) |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | |
| Mhux komuni: | Astenja |
| Investigazzjonijiet |  |
| Rari: | Tnaqqis fl-emoglobina |

3: Għal deskrizzjoni addizzjonali, jekk jogħġbok ara s-sottosezzjoni, “*Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula”*.

Hydrochlorothiazide:

Hydrochlorothiazide jista’ jikkaġuna jew iżid l-ipovolemija li tista’ twassal għal żbilanċ fl-elettroliti (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi ta’ frekwenza mhux magħrufa rrappurtati bl-użu ta’ hydrochlorothiazide waħdu jinkludu:

|  |  |
| --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  |
| Mhux magħrufa: | Sijaloadenite |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) | |
| Mhux magħrufa: | Kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta’ ċellola bażali u Karċinoma ta’ ċellola skwamuża) |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | |
| Rari: | Tromboċitopenija (xi kultant b’purpura) |
| Mhux magħrufa: | Anemija aplastika, anemija emolitika, insuffiċjenza fil-funzjoni tal-mudullun, lewkopenija, newtropenija, agranuloċitosi |
| Disturbi fis-sistema immuni |  |
| Mhux magħrufa: | Reazzjonijiet anafilattiċi, sensittività eċċessiva |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja |  |
| Mhux magħrufa: | Kontroll inadegwat ta’ dijabete *mellitus* |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n‑nutrizzjoni | |
| Komuni: | Ipomanjesimja |
| Rari: | Iperkalċemija |
| Rari ħafna: | Alkalożi ipokloremika |
| Mhux magħrufa: | Anoreksja, tnaqqis fl-aptit, żbilanċ fl-elettroliti, iperkolesterolemija, ipergliċemija, ipovolemija |
| Disturbi psikjatriċi |  |
| Mhux magħrufa: | Irrikwitezza |
| Disturbi fis-sistema nervuża |  |
| Rari: | Uġigħ ta’ ras |
| Mhux magħrufa: | Rasek fl-arja |
| Disturbi fl-għajnejn |  |
| Mhux magħrufa | Ksantopsija, effużjoni korojdali, mijopja akuta, glawkoma tal-għeluq tal-angolu akuta |
| Disturbi vaskulari |  |
| Mhux magħrufa: | Vaskulite nekrotizzanti |
| Disturbi gastro-intestinali |  |
| Komuni: | Dardir |
| Mhux magħrufa: | Pankreatite, skonfort fl-istonku |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara |  |
| Mhux magħrufa: | Suffejra epatoċellulari, suffejra kolestatika |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il‑ġilda | |
| Mhux magħrufa: | Sindrome qisu tal-lupus, reazzjonijiet ta’ sensittività għad-dawl, vaskulite fil-ġilda, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiforme |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | |
| Mhux magħrufa: | Dgħufija |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | |
| Mhux magħrufa: | Nefrite interstizjali, disfunzjoni renali, glikosurja |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | |
| Mhux magħrufa: | Deni |
| Investigazzjonijiet |  |
| Mhux magħrufa: | Żieda fit-triglycerides |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Funzjoni anormali tal-fwied/disturb fil-fwied

Il-biċċa l-kbira ta’ każijiet ta’ funzjoni anormali tal-fwied/disturb tal-fwied minn esperjenza ta’ wara t‑tqegħid fis-suq, seħħew f’pazjenti Ġappuniżi. Hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Sepsis

Fil-prova PRoFESS, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta’ sepsis b’telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo. L-avveniment jista’ jkun sejba b’kumbinazzjoni jew hu marbut ma’ mekkaniżmu li bħalissa mhuwiex magħruf (ara sezzjoni 5.1).

Mard interstizzjali tal-pulmun

Każijiet ta’ mard interstizzjali tal-pulmun ġew rapportati fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f’assoċjazzjoni temporali mat-teħid ta’ telmisartan. Madanakollu, relazzjoni kawżali ma ġietx stabbilita.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Hemm informazzjoni limitata disponibbli għal telmisartan fir-rigward ta’ doża eċċessiva fil-bnedmin. Il-grad sa fejn hydrochlorothiazide jitneħħa permezz tal-emodijalisi ma kienx stabbilit.

Sintomi

L-iktar sintomi prominenti ta’ doża eċċessiva ta’ telmisartan kienu pressjoni tad-demm baxxa ħafna u takikardja; bradikardja, sturdament, rimettar, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, u insuffiċjenza renali akuta kienu wkoll irrappurtati. Doża eċċessiva b’hydrochlorothiazide hi marbuta ma’ tnaqqis fl-elettroliti (ipokalemija, ipokloremija) u ipovolemija li tirriżulta minn dijuresi eċċessiva. L-iktar sinjali u sintomi komuni ta’ doża eċċessiva huma nawseja u ngħas. L-ipokalemija tista’ tirriżulta fi spażmi tal-muskoli u/jew iżżid l-arritmija marbuta ma’ l-użu fl-istess ħin ta’ digitalis glycosides jew ċerti prodotti mediċinali anti-arritmijaċi.

Kura

Telmisartan ma jitneħħiex permezz tal-emodijalisi. Il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta’ appoġġ. L-immaniġġjar jiddependi fuq il-ħin minn meta d-doża tkun ittieħdet, u fuq is-severità tas-sintomi. Miżuri ssuġġeriti jinkludu li l-pazjent jiġi mġiegħel jirremetti u/jew il-ħasil ġastriku. Il-faħam attivat jista’ jkun utli fil-kura ta’ doża eċċessiva. Il-livelli tal-elettroliti u tal-kreatinina fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati ta’ spiss. Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jinżamm mimdud fuq dahru, u jingħata malajr sostitut tal-melħ u tal-volum.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 P roprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxi fuq is-sistema renin-angiotensin, antagonisti tar-riċettur ta’ angiotensin II u dijuretiċi, Kodiċi ATC: C09DA07

Tolucombi hu taħlita ta’ antagonist tar-riċettur ta’ angiotensin II, telmisartan, u dijuretiku thiazide, hydrochlorothiazide. Din it-taħlita ta’ dawn l-ingredjenti għandha effett miżjud kontra l-pressjoni għolja, u tbaxxi l-pressjoni tad-demm iktar milli kieku jingħata xi komponent wieħed biss. Tolucombi mogħti darba kuljum jipproduċi tnaqqis effettiv u stabbli fil-pressjoni tad-demm fil-medda kollha tad-doża terapewtika.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Telemisartan hu antagonist effettiv li jingħata mill-ħalq, tar-riċetturi ta’ angiotensin II (tip AT1). Telmisartan jieħu post angiotensin II b’affinità għolja ħafna mis-sit fejn jeħel fis-sottotip tar-riċettur AT1, li hu responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta’ angiotensin II. Telmisartan ma jesibixxi l-ebda attività agonista parzjali fir-riċettur AT1. Telmisartan jeħel b’mod selettiv mar-riċettur AT1. It-twaħħil idum ħafna. Telmisartan ma jurix affinità għal riċetturi oħrajn, li jinkludu AT2 u riċetturi AT oħrajn inqas karatterizzati. Il-rwol funzjonali ta’ dawn ir-riċetturi mhuwiex magħruf, kif lanqas hu magħruf l-effett tal-istimulazzjoni żejda possibbli tagħhom minn angiotensin II, li l-livelli tiegħu jiżdiedu permezz ta’ telmisartan. Il-livelli ta’ aldosterone fil-plażma jitnaqqsu minn telmisartan. Telmisartan ma jinibixxix ir-renina fil-plażma umana jew jimblokka l-kanali tal-joni. Telmisartan ma jinibixxix l-enzima li tibdel angiotensin (kininase II), l-enzima li tiddegrada wkoll bradykinin. Għalhekk mhux mistenni li jsaħħaħ l-effetti avversi medjati minn bradykinin.

Doża ta’ 80 mg ta’ telmisartan mogħtija lill-voluntiera b’saħħithom, kważi tinibixxi kompletament iż-żieda fil-pressjoni tad-demm ikkawżata minn angiotensin II. Dan l-effett inibitorju jinżamm għal 24 siegħa u jista’ jibqa’ jitkejjel sa 48 siegħa.

Hydrochlorothiazide huwa dijuretiku thiazide. Il-mekkaniżmu tal-effett kontra l-pressjoni għolja ta’ dijuretiċi thiazide mhux magħruf għalkollox. Thiazides għandhom effett fuq il-mekkaniżmi tubulari renali ta’ assorbiment mill-ġdid tal-elettroliti, li jżid b’mod dirett it-tneħħija ta’ sodium u chloride bejn wieħed u ieħor f’ammonti ekwivalenti. L-azzjoni dijuretika ta’ hydrochlorothiazide tnaqqas il-volum tal-plażma, iżżid l-attività ta’ renin fil-plażma, iżżid it-tnixxija ta’ aldosterone, b’żidiet konsegwenti fit-tneħħija ta’ potassium u bicarbonate fl-awrina, u tnaqqis ta’ potassium fis-serum. Hu maħsub li permezz ta’ imblokk tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone, l-għoti ta’ telmisartan fl-istess waqt għandu tendenza li jreġġa’ lura t-telf tal-potassium assoċjat ma’ dawn id-dijuretiċi. B’hydrochlorothiazide, bidu ta’ dijuresi jseħħ fi żmien sagħtejn, u l-effett massimu jseħħ wara madwar 4 sigħat, waqt li l-azzjoni tippersisti għal madwar 6-12-il siegħa.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament ta’ pressjoni għolja essenzjali

Wara l-ewwel doża ta’ telmisartan, l-attività kontra l-pressjoni għolja ssir evidenti gradwalment fi żmien 3 sigħat. It-tnaqqis massimu fil-pressjoni tad-demm ġeneralment jinkiseb wara 4-8 ġimgħat mill-bidu tal-kura, u jinżamm matul terapija fit-tul. L-effett kontra l-pressjoni tad-demm jippersisti l‑ħin kollu għal 24 siegħa wara li jingħata d-dożaġġ, u jinkludi l-aħħar 4 sigħat qabel id-doża li jkun imiss, kif muri mill-kejl tal-pressjoni tad-demm ambulatorja. Dan hu kkonfermat mill-kejl li jsir fil‑punt tal-effett massimu u immedjatament qabel id-doża li jmiss (sal-proporzjonijiet massimi li kienu ogħla minn 80% b’mod konsistenti, wara li ngħataw dożi ta’ 40 u 80 mg ta’ telmisartan fi provi kliniċi b’telmisartan ikkontrollati bil-plaċebo.

F’pazjenti bi pressjoni għolja, telmisartan inaqqas kemm il-pressjoni sistolika kif ukoll dik dijastolika, mingħajr ma jaffettwa r-rata tal-polz. L-effikaċja anti-ipertensiva ta’ telmisartan hi komparabbli ma’ dik ta’ mediċini li jirrappreżentaw kategoriji oħrajn ta’ prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja (dan intwera fi provi kliniċi li qabblu telmisartan ma’ amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, u lisinopril).

Fi prova klinika kkontrollata *double blind* (n=687 pazjenti evalwati għall-effikaċja) f’dawk li ma rrispondewx għat-taħlita ta’ 80 mg/12.5 mg, intwera effett inkrementali li jnaqqas il-pressjoni tad‑demm tat-taħlita ta’ 80 mg/25 mg meta mqabbel mal-kura li tkompliet bit-taħlita ta’ 80 mg/12.5 mg, ta’ 2.7/1.6 mmHg (SBP/DBP) (differenza fil-medja tat-tibdiliet aġġustati mil-linja bażi). Fi prova follow-up bit-taħlita 80 mg/25 mg, il-pressjoni tad-demm tnaqqset b’mod ulterjuri (u rriżultat fi tnaqqis totali ta’ 11.5/9.9 mmHg (SBP/DBP)).

F’analiżi *pooled* ta’ provi kliniċi, ikkontrollati bil-plaċebo u *double-blind* vs. valsartan/hydrochlorothiazide 160 mg/25 mg (n=2121 pazjenti evalwati għall-effikaċja), intwera effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demma li kien akbar b’mod sinifikanti, ta’ 2.2/1.2 mmHg (SBP/DBP) (differenza fil-medja tat-tibdiliet aġġustati mil-linja bażi) favur it-taħlita ta’ telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/25 mg.

Meta l-kura b’telmisartan titwaqqaf ħesrem, il-pressjoni tad-demm terġa’ lura għal kif kienet qabel ma bdiet il-kura, fuq perjodu ta’ diversi ġranet, mingħajr ma’ jkun hemm ħjiel ta’ pressjoni għolja *rebound*.

L-inċidenza totali ta’ sogħla xotta kienet inqas b’mod sinifikanti f’pazjenti kkurati b’telmisartan milli f’dawk li ngħataw inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin, fi provi kliniċi li qabblu direttament iż-żewġ kuri kontra l-pressjoni għolja.

Prevenzjoni kardjovaskulari

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) qabblet l-effetti ta’ telmisartan, ramipril u l-kombinazzjoni ta’ telmisartan u ramipril fuq riżultati kardjovaskulari f’25620 pazjent ta’ età minn 55 sena jew aktar bi storja medika ta’ mard tal-arterji koronarji, puplesija, TIA, mard fl-arterji periferali, jew dijabete mellitus ta’ tip 2 flimkien ma’ evidenza ta’ ħsara fl-organi aħħarin (eż. retinopatija, ipertrofija ventrikulari tax-xellug, makro jew mikroalbuminurija), li hi popolazzjoni f’riskju ta’ avvenimenti kardjovaskulari.

Il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali għal wieħed mit-tliet gruppi ta’ kura li ġejjin: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), jew il-kombinazzjoni ta’ telmisartan 80 mg flimkien ma’ ramipril 10 mg (n=8502), u segwit għal żmien medju ta’ osservazzjoni ta’ 4.5 snin.

Telmisartan wera effett simili bħal dak ta’ ramipril fit-tnaqqis tal-punt aħħari kompost primarju ta’ mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew dħul fl-isptar minħabba insuffiċjenza konġestiva tal-qalb. L-inċidenza tar-riżultat aħħari primarju kienet simili fil-gruppi ta’ telmisartan (16.7%) u ta’ ramipril (16.5%). Il-proporzjon ta’ periklu għal telmisartan meta mqabbel ma’ ramipril kien ta’ 1.01 (97.5% CI 0.93-1.10, p (non-inferjorità) = 0.0019 f’marġni ta’ 1.13). Ir-rata ta’ mortalità mill-kawżi kollha kienet ta’ 11.6% u 11.8% fost il-pazjenti kkurati b’telmisartan u b’ramipril, rispettivament.

Instab li telmisartan kien effettiv b’mod simili għal ramipril fir-riżultat aħħari sekondarju speċifikat minn qabel ta’ mewt kardjovaskulari, ta’ infart mijokardijaku mhux fatali, u ta’ puplesija mhux fatali [0.99 (97.5% CI 0.90-1.08), p (non-inferjorità) = 0.0004], il-punt aħħari primarju fl-istudju ta’ referenza HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), li kien investiga l-effett ta’ ramipril meta mqabbel mal-plaċebo.

Pazjenti tat-TRANSCEND intolleranti għal ACE-I, magħżula b’mod każwali, bi kriterji ta’ inklużjoni li kienu simili bħal dawk ta’ ONTARGET għal telmisartan 80 mg (n = 2954) jew plaċebo (n = 2972), it-tnejn mogħtija flimkien mal-kura standard. It-tul medju tal-follow upkien ta’ 4 snin u 8 xhur. Ma nstabet l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza tar-riżultat aħħari kompost primarju (mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew dħul fl-isptar minħabba insuffiċjenza konġestiva tal-qalb) [15.7% fil-grupp ta’ telmisartan u 17.0% fil-grupp ta’ plaċebo bi proporzjon ta’ periklu ta’ 0.92 (95% CI 0.81-1.05, p = 0.22)]. Kien hemm evidenza ta’ benefiċċju ta’ telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo fir-riżultat aħħari kompost sekondarju speċifikat minn qabel, ta’ mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, u puplesija mhux fatali [0.87 (95% CI 0.76-1.00, p = 0.048)]. Ma kien hemm ebda evidenza ta’ benefiċċju fuq mortalità kardjovaskulari (proporzjon ta’ periklu 1.03, 95% CI 0.85-1.24).

Sogħla u anġjoedema ġew irrappurtati b’mod inqas frekwenti f’pazjenti kkurati b’telmisartan milli f’pazjenti kkurati b’ramipril, filwaqt li pressjoni baxxa kienet irrappurtata b’mod iktar frekwenti bl-użu ta’ telmisartan.

Il-kombinazzjoni ta’ telmisartan ma’ ramipril ma żiditx benefiċċju addizzjonali minn meta ramipril jew telmisartan intużaw waħedhom. Il-mortalità CV u l-mortalità minħabba kull tip ta’ kawża kienu numerikament ogħla bil-kombinazzjoni. Barra minn hekk, kien hemm inċidenza ogħla b’mod sinifikanati ta’ iperkalemija, insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa u sinkope fil-parti tal-istudju dwar il-kombinazzjoni. Għalhekk, l-użu ta’ kombinazzjoni ta’ telmisartan u ramipril mhuwiex rakkomandat f’din il-popolazzjoni.

Fil-prova "Kors ta’ Prevenzjoni Biex Tevita b’Mod Effettiv Puplesiji Oħrajn" (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes* - PRoFESS), f’pazjenti li għandhom 50 sena jew aktar, li dan l-aħħar kellhom puplesija, kienet osservata żieda fl-inċidenza ta’ sepsis għal telmisartan meta mqabbel mal-plaċebo, 0.70 % vs. 0.49 % [RR 1.43 (95% intervall ta’ kunfidenza 1.00 - 2.06)]; l-inċidenza ta’ każijiet ta’ sepsis fatali żdiedet għal pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan (0.33 %) vs. pazjenti li kienu qed jieħdu l-plaċebo (0.16 %) [RR 2.07 (95% intervall ta’ kunfidenza 1.14 - 3.76)]. Ir-rata osservata taż-żieda tal-okkorrenza ta’ sepsis assoċjata mal-użu ta’ telmisartan tista’ jew tkun sejba b’kumbinazzjoni jew hi marbuta ma’ mekkaniżmu li bħalissa mhuwiex magħruf.

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) u VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta’ inibitur ta’ ACE flimkien ma’ imblokkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II.

ONTARGET kien studju li twettaq f’pazjenti bi storja medika ta’ mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta’ ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f’pazjenti b’dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta’ benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata żieda fir-riskju ta’ iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma’ monoterapija. Minħabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta’ ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta’ ACE u imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II m’għandhomx jintużaw fl-istess ħin f’pazjenti b’nefropatija dijabetika.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma’ terapija standard ta’ inibitur ta’ ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II f’pazjenti b’dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minħabba żieda fir-riskju ta’ riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta’ aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta’ interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b’mod iktar frekwenti fil-grupp ta’ aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo.

Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b’hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta’ mortalità u l‑morbożità kardjovaskulari.

L-effetti tat-taħlita fissa tad-doża ta’ telmisartan/HCTZ fuq il-mortalità u l-morbożità kardjovaskulari għadhom mhumiex magħrufa.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wieħed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71,533 każ ta’ BCC u 8,629 każ ta’ SCC imqabbla ma’ 14,430,833 u għal 172,462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta’ HCTZ (≥50,000 mg kumulattiva) ġie assoċjat ma’ OR aġġustata ta’ 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u lesponiment għal HCTZ: 633 każ ta’ kanċer tax-xoffa tqabblu ma’ 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, blużu ta’ strateġija ta’ teħid ta’ kampjuni b’riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b’OR aġġustata ta’ 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir (~25,000 mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva (~100,000 mg) (ara wkoll issezzjoni 4.4).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

L-għoti flimkien ta’ hydrochlorothiazide u telmisartan ma jidhirx li jaffettwa l-farmakokinetika tal-ebda waħda miż-żewġ mediċini f’persuni f’saħħithom.

Assorbiment:

Telmisartan: Wara l-għoti mill-ħalq, konċentrazzjonijiet massimi ta’ telmisartan jintlaħqu wara 0.5 – 1.5 siegħa wara d-dożaġġ. Il-bijodisponibilità assoluta ta’ telmisartan f’doża ta’ 40 mg u 160 mg kienet ta’ 42 % u 58 %, rispettivament. L-ikel inaqqas ftit il-bijodisponibilità ta’ telmisartan bi tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma - ħin (AUC) ta’ madwar 6% bil-pillola ta’ 40 mg, u madwar 19 % wara doża ta’ 160 mg. Sa 3 sigħat wara l-għoti, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma simili, kemm jekk telmisartan jittieħed fl-istat sajjem jew ma’ ikel. It-tnaqqis żgħir fl-AUC mhux mistenni li jikkawża tnaqqis fl-effikaċja terapewtika. Telmisartan ma jakkumulaz b’mod sinifikanti fil-plażma meta jingħata ripetutament.

Hydrochlorothiazide: Wara l-għoti ta’ Tolucombi mill-ħalq, il-konċentrazzjonijiet massimi ta’ hydrochlorothiazide jintlaħqu wara madwar 1.0 – 3.0 sigħat wara d-dożaġġ. Ibbażat fuq it-tneħħija kumulattiva renali ta’ hydrochlorothiazide, il-bijodisponibilità assoluta kienet ta’ madwar 60 %.

Distribuzzjoni:

Telmisartan jeħel ħafna mal-proteini fil-plażma (>99.5%), l-aktar ma’ l-albumina u alpha-1 acid glycoprotein. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni għal telmisartan hu ta’ madwar 500 litru, li jindika twaħħil addizzjonali mat-tessut.

Hydrochlorothiazide jeħel mal-proteini fil-plażma f’ammont ta’ 68%, u l-volum apparenti tad‑distribuzzjoni hu ta’ 0.83-1.14 l/kg.

Bijotrasformazzjoni:

Telmisartan hu metabolizzat permezz ta’ konjugazzjoni li tifforma acylglucuronide, li hu farmakoloġikament inattiv. Il-glucuronide tal-kompost ewlieni hu l-uniku metabolit li kien identifikat fil-bniedem. Wara doża waħda ta’ telmisartan ittikkettat 14C, il-glucuronide jirrappreżenta madwar 11 % tar-radjuattività mkejla fil-plażma. L‑isoenzimi ta’ ċitokrom P450 mhumiex involuti fil‑metaboliżmu ta’ telmisartan.

Hydrochlorothiazide ma jiġix metabolizzat fil-bniedem.

Eliminazzjoni:

Telmisartan: Wara l-għoti ġol-vini jew mill-ħalq ta’ telmisartan ittikkettat 14C, il‑biċċa l-kbira tad-doża li tingħata (>97 %) kienet eliminata fl-ippurgar permezz ta’ tneħħija biljari. Fl‑awrina nstabu biss ammonti żgħar ħafna. It-tneħħija totali ta’ telmisartan mill-plażma wara l-għoti mill-ħalq hi ta’ 1500 ml/min. Il-*half-life* tat-tneħħija terminali kienet ta’ >20 siegħa.

Hydrochlorothiazide jitneħħa kważi kollu bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. Madwar 60 % tad-doza orali titneħħa bħala sustanza mhux mibdula fi żmien 48 siegħa. Ir-rata ta’ tneħħija renali hi ta’ madwar 250-300 ml/min. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni terminali ta’ hydrochlorothiazide hi ta’ 10 – 15-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

Telmisartan: Il-farmakokinetika ta’ telmisartan mogħti mill-ħalq mhux lineari tul dożi minn 20 ‑ 160 mg b’żidiet aktar milli proporzjonali tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma (Cmax u AUC) b’żidiet fid-dożi.

Hydrochlorothiazide juri farmakokinetika lineari.

Pazjenti anzjani

Il-farmakokinetika ta’ telmisartan mhumiex differenti bejn pazjenti anzjani u dawk li għandhom inqas minn 65 sena.

Sess

Il-konċentrazzjonijiet ta’ telmisartan fil-plażma huma ġeneralment 2-3 darbiet ogħla fin-nisa milli fl‑irġiel. Madankollu, fil-provi kliniċi, ma nstabu l-ebda żidiet sinifikanti fin-nisa fir-rispons tal‑pressjoni tad-demm, jew fl-inċidenza ta’ pressjoni baxxa meta wieħed ikun bilwieqfa. L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ. Kien hemm tendenza għal konċentrazzjonijiet ogħla ta’ hydrochlorothiazide fil-plażma f’pazjenti nisa milli fl-irġiel. Din ma kinitx ikkunsidrata li għandha rilevanza klinika.

Pazjenti b’indeboliment renali

L-eliminazzjoni renali ma tikkontribwixxix għat-tneħħija ta’ telmisartan. Ibbażat fuq esperjeza modesta f’pazjenti b’indeboliment renali minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina ta’ 30-60 ml/min, medja ta’ madwar 50 ml/min), l-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f’pazjenti b’funzjoni renali mnaqqsa. Telmisartan ma jitneħħiex mid-demm bl-emodijalisi. F’pazjenti b’indeboliment fil-funzjoni renali, ir-rata tat-tneħħija ta’ hydrochlorothiazide titnaqqas. Fi studju tipiku f’pazjenti b’medja ta’ tneħħija tal-kreatinina ta’ 90 ml/min, il-*half-life* tal-eliminazzjoni ta’ hydrochlorothiazide żdiedet. F’pazjenti li huma funzjonalment aneferiċi, il-*half-life* tal-eliminazzjoni hi ta’ madwar 34 siegħa.

Pazjenti b’indeboliment epatiku

Studji farmakokinetiċi f’pazjenti b’indeboliment epatiku juru żieda fil-bijodisponibilità assoluta sa kważi 100%. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni ma tinbidilx f’pazjenti b’indeboliment epatiku.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma saru l-ebda studji kliniċi addizzjonali bil-prodott tat-Taħlita Fissa tad-Doża ta’ 80 mg/25 mg. Fi studji dwar is-sigurtà qabel l-użu kliniku li saru bl-għoti flimkien ta’ telmisartan u hydrochlorothiazide f’firien u klieb bi pressjoni tad-demm normali, dożi li pproduċew espożizzjoni komparabbli ma’ dik fil-medda terapewtika klinika, ma żvelaw l-ebda sejbiet addizzjonali li ma kinux diġà osservati bl-għoti ta’ kull mediċina waħidha. Is-sejbiet tossikoloġiċi osservati jidhru li m’għandhom l-ebda rilevanza għall-użu terapewtiku fil-bniedem.

Ir-riżultati tossikoloġiċi magħrufa sew minn studji li kienu saru qabel l-użu kliniku b’inibituri tal-enzimi li jibdlu l-angiotensin u b’ antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II kienu: tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli l-ħomor (eritroċiti, emoglobina, ematokrit), bidliet tal-emodinamika renali (żieda fin-nitroġenu tal-urea fid-demm u kreatinina), żieda fl-attività tar-renin fil-plażma, ipertrofija/iperplasija taċ-ċelluli juxtaglomerulari, u ħsara mukożali gastrika. Il-leżjonijiet gastriċi setgħu jkunu evitati/jittaffew permezz ta’ supplimentazzjoni orali ta’ soluzzjoni ta’ sodium chloride kif ukoll billi l-annimali nżammem fi gruppi. Fil-klieb, it-twessigħ tubulari renali u l-atrofija kienu osservati. Dawn is-sejbiet huma kkunsidrati li huma minħabba l-attività farmakoloġika ta’ telmisartan.

Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ċara ta’ effett teratoġeniku, madankollu fil-livelli ta’ dożi ta’ telmisartan li kienu tossiċi, ġie osservat effett fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieħ, bħal piż baxx tal‑ġisem u dewmien biex jinfetħu l-għajnejn.

Telmisartan ma wera l-ebda evidenza ta’ mutaġeniċità u ta’ attività klastoġenika rilevanti fi studji *in vitro*, u l-ebda evidenza ta’ karċinoġeneċità fil-firien u fil-ġrieden. Studji b’hydrochlorothiazide urew evidenza ekwivoka għal effett ġenotossiku jew karċinoġeniku f’xi mudelli sperimentali. Madankollu, l-esperjenza estensiva fil-bniedem b’hydrochlorothiazide ma wrietx rabta bejn l-użu tiegħu u ż-żieda fin-neoplażmi.

Għall-potenzjal fetotossiku tat-taħlita ta’ telmisartan/hydrochlorothiazide, ara sezzjoni 4.6.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Hydroxypropylcellulose

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Mannitol

Meglumine

Povidone (K30)

Silica, anidri kollojdali

Sodium hydroxide (E524)

Sodium stearyl fumarate

Sorbitol (E420)

Yellow ferric oxide (E172)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Folji (fojl ta’ OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 3 snin

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b’dessikant//fojl tal-Al): Sentejn

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Folji (fojl ta’ OPA/tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 u 100 x 1 pillola f’kaxxa.

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b’dessikant//fojl tal-Al): 14 x 1 u 98 x 1 pillola f’kaxxa.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

**7. Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/821/021

EU/1/13/821/022

EU/1/13/821/023

EU/1/13/821/024

EU/1/13/821/025

EU/1/13/821/026

EU/1/13/821/027

EU/1/13/821/028

EU/1/13/821/029

EU/1/13/821/030

EU/1/13/821/033

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta’ Marzu 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta’ Jannar 2018

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>/.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL‑LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL‑PROVVISTA U L-UŻU.**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ.**

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET fir-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

KRKA-POLSKA Sp. z. o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

Il-Polonja

KRKA, d.d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH

Heinz-Lohmann-Straße 5

27472 Cuxhaven

Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta’ PSUR u l-aġġornament ta’ RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat skont l-iskeda ta’ żmien maqbula mis-CHMP.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

telmisartan/hydrochlorothiazide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 40 mg ta’ telmisartan u 12.5 mg ta’ hydrochlorothiazide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose monohydrate u sorbitol (E420).

Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola.

*Folja (fojl ta’ OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al)*

14 x 1 pillola

28 x 1 pillola

30 x 1 pillola

56 x 1 pillola

60 x 1 pillola

84 x 1 pillola

90 x 1 pillola

98 x 1 pillola

100 x 1 pillola

*Folja (fojl tal-OPA/Al/PE b’dessikant//fojl tal-Al)*

14 x 1 pillola

98 x 1 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009

EU/1/13/821/010

EU/1/13/821/031

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tolucombi 40 mg/12.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli

telmisartan/hydrochlorothiazide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Fuq il-folji li fihom 7 pilloli biss

TNEJN

TLIETA

ERBGĦA

ĦAMIS

ĠIMGĦA

SIBT

ĦADD

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

telmisartan/hydrochlorothiazide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 80 mg ta’ telmisartan u 12.5 mg ta’ hydrochlorothiazide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose monohydrate u sorbitol (E420).

Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola.

*Folja (fojl ta’ OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al)*

14 x 1 pillola

28 x 1 pillola

30 x 1 pillola

56 x 1 pillola

60 x 1 pillola

84 x 1 pillola

90 x 1 pillola

98 x 1 pillola

100 x 1 pillola

*Folja (fojl tal-OPA/Al/PE b’dessikant//fojl tal-Al)*

14 x 1 pillola

98 x 1 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/821/011

EU/1/13/821/012

EU/1/13/821/013

EU/1/13/821/014

EU/1/13/821/015

EU/1/13/821/016

EU/1/13/821/017

EU/1/13/821/018

EU/1/13/821/019

EU/1/13/821/020

EU/1/13/821/032

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/12.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli

telmisartan/hydrochlorothiazide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Fuq il-fojl li fihom 7 pilloli biss

TNEJN

TLIETA

ERBGĦA

ĦAMIS

ĠIMGĦA

SIBT

ĦADD

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tolucombi 80 mg/25 mg pilloli

telmisartan/hydrochlorothiazide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 80 mg ta’ telmisartan u 25 mg ta’ hydrochlorothiazide.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose monohydrate u sorbitol (E420).

Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola.

*Folja (fojl ta’ OPA tal-Al/PVC//fojl tal-Al)*

14 x 1 pillola

28 x 1 pillola

30 x 1 pillola

56 x 1 pillola

60 x 1 pillola

84 x 1 pillola

90 x 1 pillola

98 x 1 pillola

100 x 1 pillola

*Folja (fojl tal-OPA/Al/PE b’dessikant//fojl tal-Al)*

14 x 1 pillola

98 x 1 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/821/021

EU/1/13/821/022

EU/1/13/821/023

EU/1/13/821/024

EU/1/13/821/025

EU/1/13/821/026

EU/1/13/821/027

EU/1/13/821/028

EU/1/13/821/029

EU/1/13/821/030

EU/1/13/821/033

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tolucombi 80 mg/25 mg pilloli

telmisartan/hydrochlorothiazide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

KRKA

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Fuq il-folji li fihom 7 pilloli biss

TNEJN

TLIETA

ERBGĦA

ĦAMIS

ĠIMGĦA

SIBT

ĦADD

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Tolucombi 40 mg/12.5 mg pilloli**

**Tolucombi 80 mg/12.5 mg pilloli**

**Tolucombi 80 mg/25 mg pilloli**

telmisartan/hydrochlorothiazide

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**:

1. X’inhu Tolucombi u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Tolucombi
3. Kif għandek tieħu Tolucombi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tolucombi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Tolucombi u għalxiex jintuża**

Tolucombi hu taħlita ta’ żewġ sustanzi attivi, telmisartan u hydrochlorothiazide f’pillola waħda. Dawn iż-żewġ sustanzi jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni tad-demm għolja.

- Telmisartan jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini li jissejħu antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II. Angiotensin-II hu sustanza magħmula fil-ġisem tiegħek li tikkawża li l-vini/arterji tad-demm jidjiequ, u b’hekk tiżdied il-pressjoni tad-demm. Telmisartan jimblokka l-effett ta’ angiotensin II biex b’hekk il-vini u l-arterji jitwessgħu, u l-pressjoni tad-demm tonqos.

- Hydrochlorothiazide jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa dijuretiċi thiazide, li jikkawżaw żieda fl-ammont tal-awrina, u dan iwassal għal tnaqqis fil-pressjoni tad-demm tiegħek.

Jekk il-pressjoni tad-demm għolja ma tkunx ikkurata, tista’ tagħmel ħsara lill-vini jew arterji f’diversi organi, u dan xi kultant jista’ jwassal għal attakk qalb, insuffiċjenza tal-kliewi jew tal-qalb, puplesija, jew li wieħed jagħma. Ġeneralment ma jkunx hemm sintomi ta’ pressjoni tad-demm għolja qabel ma ssir il-ħsara. Għaldaqstant hu importanti li tkejjel il-pressjoni tad-demm regolarment biex tivverifika li qiegħda fil-medda normali.

Tolucombi jintuża (40 mg/12.5 mg, 80 mg/12.5 mg) għall-kura ta’ pressjoni tad-demm għolja (pressjoni għolja essenzjali) f’adulti li l‑pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed meta telmisartan jintuża waħdu.

**Tolucombi jintuża (80 mg/25 mg)** għall-kura ta’ pressjoni tad-demm għolja (pressjoni għolja essenzjali) f’adulti li l‑pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b’Tolucombi 80 mg/12.5 mg f’pazjenti li qabel kienu stabilizzati b’telmisartan u hydrochlorothiazide li ngħataw waħidhom.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Tolucombi**

Tieħux Tolucombi

* jekk inti allerġiku għal telmisartan jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
* jekk inti allerġiku għal hydrochlorothiazide jew għal xi mediċini oħrajn derivati minn sulfonamide.
* jekk inti iktar minn 3 xhur tqila. (Ikun aħjar ukoll li tevita Tolucombi kmieni fit-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala.)
* jekk għandek problemi severi tal-fwied bħal kolestasi jew ostruzzjoni biljari (problemi fit-tnixxija tal-bila mill-fwied u l-bużżieqa tal-marrara) jew kwalunkwe mard sever ieħor tal-fwied.
* jekk għandek mard sever tal-kliewi.
* jekk it-tabib tiegħek jistabbilixxi li għandek livelli baxxi ta’ potassium jew livelli għolja ta’ calcium fid-demm li ma jitjibux bil-kura.
* jekk għandek id-dijabete jew funzjoni tal-kliewi indebolita u qed tiġi kkurat b’mediċina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

Jekk xi wieħed minn dawn is-sintomi t’hawn fuq japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Tolucombi.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Ellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Tolucombi jekk qed tbati jew kont tbati mill-kondizzjonijiet jew mard li ġej:

* Pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni), x’aktarx li sseħħ jekk inti tkun deidrat (telf eċċessiv ta’ ilma mill-ġisem) jew ikollok defiċjenza ta’ melħ minħabba terapija dijuretika (pillola tal-awrina), dieta b’livelli baxxi ta’ melħ, dijarea, rimettar, jew emodijalisi
* Mard tal-kliewi jew trapjant tal-kliewi.
* Stenosi tal-arterji renali (tidjiq tal-vini/arterji lejn kilwa waħda jew lejn iż-żewġ kliewi).
* Mard tal-fwied.
* Problemi tal-qalb.
* Dijabete.
* Gotta.
* Livelli għoljin ta’ aldosterone (iż-żamma tal-ilma u l-melħ fil-ġisem flimkien ma’ żbilanċ ta’ diversi minerali fid-demm).
* Lupus erythematosus sistemiku (imsejjaħ ukoll “lupus” jew “SLE”) marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tattakka lill-ġisem.
* Is-sustanza attiva hydrochlorothiazide tista tikkaġuna reazzjoni mhux tas-soltu, li tirriżulta fi tnaqqis tal-vista u uġigħ fl-għajnejn. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta’ akkumulazzjoni ta’ fluwidu fis-saff vaskulari tal-għajn (effużjoni korojdali) jew żieda fil-pressjoni ta’ għajnejk u jistgħu jseħħu fi żmien sigħat għal ġimgħat wara li tieħu Tolucombi. Dan jista’ jwassal għal telf fil-vista, jekk ma jiġix ikkurat.
* Jekk kellek kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija matul ittrattament. It-trattament b’hydrochlorothiazide, b’mod partikolari l-użu fit-tul b’dożi għoljin, jista’ jżid ir-riskju ta’ xi tipi ta’ kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt li tieħu Tolucombi.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Tolucombi jekk qed tieħu:

- digoxin.

- xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta’ pressjoni tad-demm għolja:

- inibitur ta’ ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b’mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.

- aliskiren.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista’ toħroġ) tqila. Tolucombi mhuwiex rakkomandat matul l-ewwel stadji tat-tqala, u m’għandux jittieħed jekk inti iktar minn 3 xhur tqila, għax jista’ jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f’dik il-fażi tat-tqala (ara s-sezzjoni dwar it-tqala).

Il-kura b’hydrochlorothiazide tista’ tikkawża żbilanċ tal-elettroliti f’ġismek. Sintomi tipiċi ta’ żbilanċ tal-fluwidu jew tal-elettroliti jinkludu ħalq xott, dgħufija, letarġija, ngħas, nuqqas ta’ kwiet f’ġismek, uġigħ fil-muskoli jew bugħawwieġ, nawseja (tħossok ser tirremetti), rimettar, muskoli għajjenin, rata anormali ta’ taħbit mgħaġġel tal-qalb (iktar minn 100 taħbita kull minuta). Jekk ikollok xi waħda minn dawn, għandek tgħid lit-tabib tiegħek.

Għandek tgħid ukoll lit-tabib tiegħek jekk ikollok żieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx b’sintomi ta’ ħruq mix-xemx (bħal ħmura, ħakk, nefħa, nfafet) li jseħħu iktar malajr min-normal.

F’każ ta’ operazzjoni jew anestetiċi, għandek tgħid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Tolucombi.

Tolucombi jista’ jkun inqas effettiv fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demm f’pazjenti suwed.

It-tabib tiegħek jista’ jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta’ elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f’intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestatura “Tiħux Tolucombi”.

**Tfal u adolexxenti**

L-użu ta’ Tolucombi fit-tfal u fl-adolexxenti sa l-età ta’ 18-il sena mhuwiex rakkomandat.

**Mediċini oħra u Tolucombi:**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn li jibdel id-doża ta’ dawn il-mediċini l-oħrajn, jew jieħu prekawzjonijiet oħrajn. F’xi każijiet, jista’ jkollok tieqaf tieħu waħda mill-mediċini. Dan japplika b’mod speċjali għal mediċini elenkati hawn taħt li jittieħdu fl-istess ħin ma’ Tolucombi:

* Mediċini li fihom il-lithium għall-kura ta’ xi tipi ta’ dipressjoni
* Mediċini marbuta ma’ livell baxx ta’ potassium fid-demm (ipokalemija) bħal dijuretiċi oħrajn, ('pilloli tal-awrina'), lassattivi (eż. castor oil), kortikosterojdi (eż. prednisone), ACTH (ormon), amphotericin (mediċina antifungali), carbenoxolone (jintuża għall-kura ta’ ulċeri tal-ħalq), penicillin G sodium (antibijotiku), u salicylic acid u derivattivi tiegħu.
* Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium fid-demm bħal dijuretiċi li ma jipproduċux potassium, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li jkun fihom il-potassium, inibituri ta’ ACE, cyclosporin (mediċina immunosoppressanti) u prodotti mediċinali oħrajn bħal heparin sodium (antikoagulant).
* Mediċini li huma affettwati minn tibdil tal-livell tal-potassium fid-demm bħal mediċini tal-qalb (eż. digoxin) jew mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb tiegħek (eż. quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol), mediċini użati għal disturbi mentali (eż. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine) u mediċini oħrajn bħal ċerti antibijotiċi (eż. sparfloxacine, pentamidine) jew ċerti mediċini għall-kura ta’ reazzjonijiet allerġiċi (eż. terfenadine).
* Mediċini għall-kura tad-dijabete (insulini jew mediċini orali bħal metformin).
* Cholestyramine u colestipol, mediċini biex ibaxxu l-livelli tax-xaħam fid-demm.
* Mediċini biex iżidu l-pressjoni tad-demm, bħal noradrenaline.
* Mediċini li jirrilassaw il-muskoli, bħal tubocurarine.
* Supplimenti tal-calcium u/jew supplimenti ta’ vitamina D.
* Mediċini antikolinerġiċi (mediċini użati biex jikkuraw varjetà ta’ disturbi bħal bugħawwieġ gastrointestinali, spażmu tal-bużżieqa tal-awrina, ażżma, dardir waqt il-moviment/ivvjaġġar, spażmi muskolari, il-marda tal-Parkinson u bħala għajnuna meta tingħata l-anestesija) bħal atropine u biperiden.
* Amantadine (mediċina użata biex tikkura l-marda ta’ Parkinson u tintuża wkoll bix tikkura jew tipprevjeni ċertu mard ikkawżat mill-viruses).
* Mediċini oħrajn li jintużaw biex jikkuraw pressjoni tad-demm għolja, kortikosterojdi, mediċini li jtaffu l-uġigħ (bħalma huma mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni [NSAIDs]) mediċini għall-kura kanċer, gotta, jew artrite.
* Jekk qed tieħu inibitur ta’ ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi “Tiħux Tolucombi” u “Twissijiet u prekawzjonijiet”).
* Digoxin.

Tolucombi jista’ jżid l-effett li jbaxxi l-pressjoni tad-demm ta’ mediċini oħrajn jew ta’ mediċini b’potenzjal li jbaxxu l-pressjoni tad-demm (eż. baclofen, amifostine). Barra minn hekk, pressjoni baxxa tad-demm tista’ tiġi aggravata b’alkoħol, barbiturati, narkotiċi jew antidepressivi. Tista’ tinnota dan bħala sturdament meta tqum bilwieqfa. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok bżonn taġġusta d-doża tal-mediċina l-oħra tiegħek meta tkun qed tieħu Tolucombi.

L-effett ta’ Tolucombi jista’ jitnaqqas meta tieħu NSAIDs (non steroidal antiinflammatory drugs, eż. acetylsalicyl acid jew ibuprofen).

**Tolucombi ma’ ikel u alkoħol**

Tista’ tieħu Tolucombi mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Evita li tieħu l-alkoħol sakemm tkun kellimt lit-tabib tiegħek. L-alkoħol jista’ jikkawża li l-pressjoni tad-demm tiegħek tinżel aktar u/jew iżid ir-riskju li inti tistordi jew li jħossok ħażin.

**Tqala u treddigħ**

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista’ toħroġ) tqila. Normalment, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex tieqaf tieħu Tolucombi qabel ma toħroġ tqila jew hekk kif issir taf li inti tqila, u ser jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Tolucombi. Tolucombi mhuwiex rakkomandat matul it-tqala, u m’għandux jittieħed meta mara tkun iktar minn 3 xhur tqila, għax jista’ jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigħ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’ jew jekk ser tibda tredda’. Tolucombi mhuwiex rakkomandat għal ommijiet li jkunu qed ireddgħu, u t-tabib tiegħek jista’ jagħżel kura oħra għalik jekk tixtieq tredda’.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Xi nies iħossuhom storduti jew għajjenin meta jkunu kkurati għal pressjoni tad-demm għolja. Jekk tħossok stordut jew għajjien, m’għandekx tagħmel użu minn għodda jew tħaddem magni.

**Tolucombi fih lactose, sorbitol u sodium**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Tolucombi 40 mg/12.5 mg fih 147.04 mg sorbitol f’kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 29.8 kg.

Tolucombi 80 mg/12.5 mg u Tolucombi 80 mg/25 mg fihom 294.08 mg sorbitol f’kull pillola, li hu ekwivalenti għal 5 mg/kg/jum jekk il-piż tal-ġisem ikun 58.8 kg. Pazjenti li jiżnu 58.8 kg jew inqas għandhom jieħdu inkonsiderazzjoni li sorbitol huwa sors ta’ fruttożju u jekk it-tabib tiegħek qallek li inti (jew it-tifel / tifla tiegħek) għandek intolleranza għal xi tip ta’ zokkor jew jekk ġejt iddijanjostikat b’intolleranza ereditarja tal-fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti (jew ibnek / bintek) tieħu jew tingħata din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**3. Kif għandek tieħu Tolucombi**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża normali hija pillola waħda darba kuljum. Ipprova ħu pillola fl-istess ħin kuljum. Tista’ tieħu Tolucombi ma’ l-ikel jew mingħajr l-ikel. Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma’ ftit ilma jew ma’ xi xarba oħra mhix alkoħolika. Hu importanti li tieħu Tolucombi kuljum sakemm it-tabib tiegħek jagħtik parir ieħor.

Jekk il-fwied tiegħek mhux qed jaħdem kif suppost, id-doża tas-soltu m’għandhiex taqbeż 40 mg/12.5 mg darba kuljum.

**Jekk tieħu Tolucombi aktar milli suppost**

Jekk aċċidentalment tieħu pilloli żejda jista’ jkollok sintomi bħal pressjoni tad-demm baxxa u taħbit mgħaġġel tal-qalb. Taħbit bil-mod tal-qalb, sturdament, rimettar, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi li tinkludi insuffiċjenza tal-kliewi, ġew irrappurtati wkoll. Minħabba l-komponent hydrochlorothiazide, pressjoni tad-demm baxxa b’mod notevoli u livelli baxxi ta’ potassium fid-demm jistgħu jseħħu wkoll, li jistgħu jirriżultaw f’dardir, ngħas u bugħawwieġ tal-muskoli u/jew taħbit irregolari tal-qalb assoċjat mal-użu fl-istess ħin ta’ mediċini bħal digitalis jew ċerti kuri kontra l-arritmija. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek, jew lill-eqreb dipartiment ta’ l-emerġenza immedjatament.

**Jekk tinsa tieħu Tolucombi**

Jekk tinsa tieħu doża, tinkwetax. Ħudha hekk kif tiftakar, imbagħad kompli ħudha bħas-soltu. Jekk ma tiħux il-pillola f’jum wieħed, ħu d-doża normali tiegħek fil-jum ta’ wara. ***M’għandekx tieħu*** doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni medika immedjata:**

Trid tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

Sepsis\* (ta’ spiss imsejħa “avvelenament tad-demm”, hi infezzjoni severa b’rispons infjammatorju tal-ġisem kollu), nefħa mgħaġġla tal-ġilda u l-mukuża (anġjoedema), jitilgħu l-infafet u s-saff ta’ fuq tal-ġilda jitqaxxar (nekrolisi epidermali tossika); dawn l-effetti sekondarji huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000) jew ta’ frekwenza mhux magħrufa (nekrolisi epidermali tossika) iżda huma estremament serji u l-pazjenti għandhom jieqfu jieħdu l-prodott u jaraw lit-tabib tagħhom immedjatament. Jekk dawn l-effetti ma jiġux ikkurati, jistgħu jkunu fatali. Ġiet osservata żieda fl-inċidenza b’telmisartan biss, biss din ma tistax tiġi eskluża għal Tolucombi.

**Effetti sekondarji possibbli ta’ Tolucombi:**

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f’10):

Sturdament.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f’100):

Tnaqqis fil-livelli tal-potassium fid-demm, ansjetà, ħass ħażin (sinkope), sensazzjoni ta’ tnemnim, sensazzjoni bħal qisu xi ħadd qed iniggżek bil-labar (parestesija), tħoss kollox idur bik (vertigo), taħbit tal-qalb mgħaġġel (takikardija), disturbi fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb, pressjoni tad-demm baxxa, il-pressjoni tad-demm taqa’ f’daqqa meta tkun bilwieqfa, qtugħ ta’ nifs (dispneja), dijarea, ħalq xott, gass, uġigħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli, uġigħ fil-muskoli, disfunzjoni erettili (ma tkunx kapaċi jkollok jew iżżomm erezzjoni), uġigħ fis-sider, żieda fil-livelli tal-uric acid fid-demm.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f’1,000):

Infjammazzjoni tal-pulmun (bronkite), attivazzjoni jew aggravament ta’ lupus erythematosus sistemiku (marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tattakka lill-ġisem, u tikkawża wġigħ fil-ġogi, raxx tal-ġilda u deni); uġigħ fil-griżmejn, sinuses infjammati, tħossok imdejjaq (dipressjoni), diffikultà biex torqod (insomnja), indeboliment fil-vista, diffikultà biex tieħu n-nifs, uġigħ addominali, stitikezza, gass żejjed (dispepsja), tħossok imdardar (rimettar), infjammazzjoni tal-istonku (gastrite), funzjoni anormali tal-fwied (hemm aktar ċans li pazjenti Ġappuniżi jkollhom dan l-effett sekondarju), ħmura tal-ġilda (eritema), reazzjonijiet allerġiċi bħal ħakk jew raxx, żieda fl-għaraq, ħorriqija (urtikarja), uġigħ fil-ġogi (artralġja) u uġigħ fl-estremitajiet, bugħawwieġ fil-muskoli, mard qisu influwenza, uġigħ, livelli baxxi ta’ sodium, żieda fil-livelli tal-kreatinina, enzimi epatiċi jew creatine phosphokinase fid-demm.

Reazzjonijiet avversi rapportati b’wieħed mill-komponenti ewlenien jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali b’Tolucombi, anke jekk ma jiġux osservati waqt provi kliniċi b’dan il-prodott.

**Telmisartan**

F’pazjenti li kienu qed jieħdu telmisartan waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrappurtati:

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f’100):

Infezzjonijiet fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju (eż. uġigħ fil-griżmejn, sinuses infjammati, riħ komuni), infezzjoni fl-apparat urinarju, tnaqqis fin-numru ta’ ċelluli ħomor tad-demm (anemija), livelli għoljin ta’ potassium fid-demm, rata baxxa ta’ taħbit tal-qalb (bradikardija), indeboliment fil‑kliewi li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi, dgħufija, sogħla.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f’1000):

Għadd baxx ta’ plejtlits (tromboċitopenija), żieda f’ċerti ċelluli bojod tad-demm (eosinofilija), reazzjoni allerġika serja (eż. sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika, raxx minħabba l-mediċina), livelli baxxi ta’ zokkor fid-demm (f’pazjenti dijabetiċi), stonku mqalleb, ekżema (disturb fil-ġilda), artosi, infjammazzjoni tat-tendini, tnaqqis fl-emoglobina (proteina fid-demm), ngħas.

Effetti sekondarji rar ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f’10,000)

Hrieħi progressivi ta’ tessut tal-pulmun (mard interstizzjali tal-pulmun)\*\*

\* Jista’ jkun li l-avveniment ġara b’kumbinazzjoni, jew jista’ jkun marbut ma’ mekkaniżmu li bħalissa mhuwiex magħruf.

\*\* Każijiet ta’ ġrieħi progressivi ta’ tessut tal-pulmun ġew rapportati waqt it-teħid ta’ telmisartan. Madanakollu mhux magħruf jekk telmisartan hux il-kawża.

**Hydrochlorothiazide**

F’pazjenti li kienu qed jieħdu hydrochlorothiazide waħdu, l-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin kienu rrappurtati:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni):

Tħossok imdardar (tqalligħ), livell baxx ta’ magnesium fid-demm.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000 persuna):

Tnaqqis tal-plejtlits fid-demm, li jżid ir-riskju ta’ fsada jew tbenġil (marki żgħar ħomor fil-vjola fil-ġilda jew f’tessut ieħor ikkawżati minn fsada), livell għoli ta’ calcium fid-demm, uġigħ ta’ ras.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 persuna):

Żieda fil-pH (bilanċ tal-aċidu-bażi disturbat) minħabba livell baxx ta’ chloride fid-demm.

Effetti sekondarji ta’ frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

Infjammazzjoni tal-glandola tal-bżieq, kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (Kanċer tal-ġilda mhux melanoma), tnaqqis fin-numru (jew anke nuqqas) ta’ ċelluli fid-demm, li jinkludu għadd baxx taċ-ċelluli tad-demm ħomor u taċ-ċelluli tad-demm bojod, reazzjonijiet allerġiċi serji (eż. sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika), tnaqqis jew telf tal-aptit, nuqqas ta’ kwiet f’ġismek, sturdament, vista mċajpra jew tara kollox isfar, tnaqqis fil-vista u wġigħ flgħajnejn (sinjali possibbli ta’ akkumulazzjoni ta’ fluwidu fis-saff vaskulari tal-għajn (effużjoni korojdali) jew mijopja akuta jew glawkoma ta’ angolu magħluq), infjammazzjoni tal-vini jew arterji (vaskulite nekrotizzanti), frixa infjammata, stonku mqalleb, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra), sindrome qisu lupus (kundizzjoni li tixbah ħafna lil marda msejħa lupus erythematosus sistemiku fejn is-sistema immuni tal-ġisem tattakka lill-ġisem); disturbi tal-ġilda bħal vini jew arterji infjammati, żieda fis-sensittività għad-dawl tax-xemx, raxx, ħmura tal-ġilda, infafet fix-xufftejn, għajnejn jew ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni (sinjali possibbli ta’ eritema multiforme), dgħufija, infjammazzjoni tal-kliewi jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, glucose fl-awrina (glikosurija), deni, indeboliment fil-bilanċ tal-elettroliti, livelli għolja ta’ kolesterol fid-demm, tnaqqis fil-volum tad-demm, żieda fil-livelli tal-glucose fid-demm, diffikultajiet biex tikkontrolla l-livelli tal-glucose fid-demm/awrina f’pazjenti b’dijanjosi ta’ dijabete mellitus, jew xaħam fid-demm.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Tolucombi**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara “EXP”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Tolucombi**

* Is-sustanzi attivi huma telmisartan u hydrochlorothiazide.

Kull pillola fiha 40 mg ta’ telmisartan u 12.5 mg ta’ hydrochlorothiazide.

Kull pillola fiha 80 mg ta’ telmisartan u 12.5 mg ta’ hydrochlorothiazide.

Kull pillola fiha 80 mg ta’ telmisartan u 25 mg ta’ hydrochlorothiazide.

* Is-sustanzi l-oħra huma hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, meglumine, povidone (K30), red ferric oxide (E172) – fil-pilloli ta’ 40 mg/12.5 mg u 80 mg/12.5 mg biss, silica anidru kollojdali, sodium hydroxide (E524), sodium stearyl fumarate, sorbitol (E420) u yellow ferric oxide (E172) – fil-pilloli ta’ 80 mg/25 mg biss. Ara sezzjoni 2 "Tolucombi fih lactose, sorbitol u sodium".

**Kif jidher Tolucombi u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli ta’ 40 mg/12.5 mg huma: Bojod għal kważi bojod jew bojod fir-roża fuq naħa waħda u roża irħamata fuq in-naħa opposta ta’ pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, bid‑dimensjonijiet tal-pillola 15 mm x 7 mm.

Il-pilloli ta’ 80 mg/12.5 mg huma: Bojod għal kważi bajda jew bajda fir-roża fuq naħa waħda u roża irħamata fuq in-naħa opposta ta’ pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 18 mm x 9 mm.

Il-pilloli ta’ 80 mg/25 mg huma: Bojod għal safrani fl-abjad u safrani irħamat fuq in-naħa opposta ta’ pillola fuq żewġ saffi ovali mżaqqa, dimensjonijiet tal-pillola 18 mm x 9 mm.

Folji (fojl ta’ OPA/tal-Al/PVC//fojl tal-Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 u 100 x 1 pillola f’kaxxa.

Folji (fojl tal-OPA/Al/PE b’dessikant//fojl tal-Al): 14 x 1 u 98 x 1 pillola f’kaxxa.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**Manifattur**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  KRKA Belgium, SA.  Tél/Tel:+32 (0) 487 50 73 62 | **Lietuva**  UAB KRKA Lietuva  Tel: + 370 5 236 27 40 |
| **България**  КРКА България ЕООД  Teл.: **+** 359 (02)962 34 50 | **Luxembourg/Luxemburg**  KRKA Belgium, SA.  Tél/Tel:+32 (0) 487 50 73 62 (BE) |
| **Česká republika**  KRKA ČR, s.r.o.  Tel: + 420 (0) 221 115 150 | **Magyarország**  KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  Tel.: + 36 (1) 355 8490 |
| **Danmark**  KRKA Sverige AB  Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE) | **Malta**  E. J. Busuttil Ltd.  Tel: + 356 21 445 885 |
| **Deutschland**  TAD Pharma GmbH  Tel: + 49 (0) 4721 606-0 | **Nederland**  KRKA Belgium, SA.  Tel:+ 32 (0) 487 50 73 62 (BE) |
| **Eesti**  KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  Tel: + 372 (0) 6 671 658 | **Norge**  KRKA Sverige AB  Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE) |
| **Ελλάδα**  QUALIA PHARMA S.A.  Τηλ: +30 210 6256177 | **Österreich**  KRKA Pharma GmbH, Wien  Tel: + 43 (0)1 66 24 300 |
| **España**  KRKA Farmacéutica, S.L.  Tel: + 34 911 61 03 81 | **Polska**  KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  Tel.: + 48 (0)22 573 7500 |
| **France**  KRKA France Eurl  Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25 | **Portugal**  KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  Tel: + 351 (0)21 46 43 650 |
| **Hrvatska**  KRKA - FARMA d.o.o.  Tel: + 385 1 6312 100 | **România**  KRKA Romania S.R.L., Bucharest  Tel: + 4 021 310 66 05 |
| **Ireland**  KRKA Pharma Dublin, Ltd.  Tel: + 353 1 293 91 80 | **Slovenija**  KRKA, d.d., Novo mesto  Tel: + 386 (0) 1 47 51 100 |
| **Ísland**  LYFIS ehf.  354 534 3500 | **Slovenská** **republika**  KRKA Slovensko, s.r.o.  Tel: + 421 (0) 2 571 04 501 |
| **Italia**  KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  Tel: + 39 02 3300 8841 | **Suomi/Finland**  KRKA Finland Oy  Puh/Tel:+358 20 754 5330 |
| **Κύπρος**  KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  Τηλ: + 357 24 651 882 | **Sverige**  KRKA Sverige AB  Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE) |
| **Latvija**  KRKA Latvija SIA  Tel: + 371 6 733 86 10 | **United Kingdom**  Consilient Health (UK) Ltd.  Tel: + 44 (0)203 751 1888 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini[http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)/.