**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimate

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

Fiecare comprimat conţine telmisartan 40 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

Fiecare comprimat conţine telmisartan 80 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg

Excipient(ţi) cu efect cunoscut:

Fiecare 40 mg/12,5 mg comprimat conţine lactoză (sub formă de monohidrat) 57 mg şi sorbitol (E420) 147,04 mg.

Fiecare 80 mg/12,5 mg comprimat conţine lactoză (sub formă de monohidrat) 114 mg şi sorbitol (E420) 294,08 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la aproape alb sau alb-roz pe una dintre feţe, şi roz marmorat pe cealaltă faţă, cu dimensiuni de 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la aproape alb sau alb-roz pe una dintre feţe, şi roz marmorat pe cealaltă faţă, cu dimensiuni de 18 mm x 9 mm.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Administrarea asocierii în doză fixă Tolucombi (40 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă și 80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) este indicată la adulţi, a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu telmisartan în monoterapie.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

Tolucombi trebuie administrat la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare din cele două componente înaintea trecerii la utilizarea combinaţiei în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinaţia fixă.

* Tolucombi 40 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu telmisartan 40 mg în monoterapie.
* Tolucombi 80 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu telmisartan 80 mg în monoterapie.

*Insuficienţă renală*

Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată, doza zilnică de Tolucombi nu trebuie să depăşească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi. Nu este indicată administrarea Tolucombi la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Tiazidele trebuie utilizate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4.).

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Tolucombi la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tolucombi comprimate se administrează oral, o dată pe zi, cu lichid, cu sau fără alimente.

**4.3 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la oricare dintre substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la punctul 6.1.
* Hipersensibilitate la alţi derivaţi de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un produs medicamentos derivat al sulfonamidei).
* Trimestrele doi şi trei ale sarcinii (vezi pct. 4.4 şi 4.6).
* Colestază şi afecţiuni biliare obstructive.
* Insuficienţă hepatică severă.
* Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
* Hipokaliemie refractară, hipercalcemie.

Administrarea Tolucombi concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienţi cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m2) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Sarcina

Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepţia cazurilor în care continuarea terapiei cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II este considerată esenţială, pacientele care intenţionează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat şi, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Insuficienţă hepatică

Nu trebuie să se administreze Tolucombi pacienţilor cu colestază, afecţiuni biliare obstructive sau insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal cu bila. Se aşteaptă ca la aceşti pacienţi clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

În plus, Tolucombi trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu funcţie hepatică alterată sau boală hepatică în evoluţie, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experienţă clinică referitoare la administrarea Tolucombi la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale a rinichiului unic funcţional, trataţi cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficienţă renală şi transplant renal

Nu trebuie utilizat Tolucombi la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experienţă în ceea ce priveşte administrarea Tolucombi la pacienţii cu transplant renal recent. Experienţa referitoare la administrarea Tolucombi s este modestă la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, de aceea se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului, creatininei şi ale acidului uric. La pacienţii cu insuficienţă renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

Hipovolemie intravasculară

La pacienţii cu hipovolemie şi/sau depleţie de sodiu în urma unei terapii diuretice intensive, restricţie de sare din dietă, diaree sau vărsături, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situaţii trebuie corectate înainte de administrarea Tolucombi.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Alte situaţii asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienţii la care tonusul vascular şi funcţia renală depind predominant de activitatea sistemului renină- angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau cu o afecţiune renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficienţă renală acută (vezi pct.4.8).

Hiperaldosteronism primar

Pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive, care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea Tolucombi.

Stenoză de valvă aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca şi în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauţie specială la pacienţii suferind de stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice şi endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranţa la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienţii cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice şi trataţi cu telmisartan. Prin urmare, la aceşti pacienţi trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul, poate fi necesară modificarea dozei de insulină sau a hipoglicemiantelor orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creştere a valorilor concentraţiilor plasmatice de colesterol şi trigliceride; însă, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conţinută în Tolucombi, s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienţi trataţi cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienţilor care urmează tratament diuretic.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie şi alcaloză hipocloremică). Semne care avertizează apariţia dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolenţă, nelinişte, durere musculară sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie şi tulburări gastro-intestinale, precum greaţă sau vărsături (vezi pct. 4.8).

* Hipokaliemie

Deşi poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienţii cu ciroză hepatică, la pacienţii care prezintă diureză rapidă, la pacienţii care primesc un aport necorespunzător de electroliţi şi la pacienţii care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau hormon adrenocorticotrop (ACTH) (vezi pct. 4.5).

* Hiperkaliemie

Invers, datorită antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT1) şi componenta telmisartan a produsului Tolucombi, poate să apară hiperkaliemia. Deşi, în cazul utilizării produsului Tolucombi, nu a fost documentată hiperkaliemia semnificativă clinic, factorii de risc pentru apariţia hiperkaliemiei includ insuficienţa renală şi/sau insuficienţa cardiacă şi diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenţii de sare care conţin potasiu trebuie administraţi cu precauţie împreună cu Tolucombi (vezi pct. 4.5).

* Hiponatremie şi alcaloză hipocloremică

Nu există dovezi conform cărora Tolucombi ar reduce sau ar preveni hiponatremia indusă de diuretice.

Deficitul de clor este în general mic şi, de obicei, nu necesită tratament.

* Hipercalcemie

Tiazidele pot să determine scăderea secreţiei urinare a calciului şi pot să determine o creştere uşoară şi intermitentă a calcemiei, în absenţa unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de efectuarea testelor pentru evaluarea funcţiei paratiroidiene.

* Hipomagneziemie

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreţia urinară a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Lactoză, sorbitol şi sodiu

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficienţă totală de lactază sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg conține sorbitol 147,04 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală/zi, la o greutate corporală de 29,8 kg. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor care conţin sorbitol (sau fructoză) şi sunt administrate concomitent, precum și consumul de sorbitol (sau fructoză) din alimentaţie. Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru uz oral administrate concomitent.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg conține sorbitol 294,08 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală/zi, la o greutate corporală de 58,8 kg. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor care conţin sorbitol (sau fructoză) şi sunt administrate concomitent, precum și consumul de sorbitol (sau fructoză) din alimentaţie. Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru uz oral administrate concomitent. Pacienții cu greutatea corporală de 58,8 kg sau mai puțin, cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI), nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, şi practic poate fi considerat "fără sodiu".

Diferenţe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor antagoniştilor receptorilor angiotensinei II, telmisartanul este aparent mai puţin eficace ca antihipertensiv la populaţia de origine africană, decât la cei de alte etnii, posibil datorită prevalenţei crescute a valorilor mici ale reninei la acest grup populaţional.

Altele

Ca în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau ateroscleroză avansată poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Generale

Reacţiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot să apară la pacienţii cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronşic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente. În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacţii de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (a se vedea pct.4.8). În cazul în care apare o reacţie de fotosensibilitate în cursul tratamentului se recomandă oprirea acestuia. Dacă este necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafeţelor expuse la soare sau radiaţii UVA artificiale.

Efuziune coroidiană, miopie acută şi glaucom cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincratică ce duce la efuziune

coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuităţii vizuale sau al durerii oculare şi se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la initiţierea tratamentului medicamentos. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare iniţierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariţia unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergie la penicilină sau sulfonamidă.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice de litiu şi ale toxicităţii acestuia. De asemenea, în cazul utilizării antagoniştilor receptorului angiotensinei II (inclusiv de Tolucombi) s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu şi Tolucombi nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedeşte esenţială, se recomandă monitorizarea cu atenţie a concentraţiei plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu şi hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic şi derivaţii săi).

Dacă aceste substanţe urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu. Aceste medicamente pot potenţa efectul hidroclorotiazidei asupra concentraţiei plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot creşte valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de ex. inhibitorii ACE, diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum ar fi heparina sodică)

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentraţiei potasiului plasmatic. Pe baza experienţei privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creşterea concentraţiei plasmatice a potasiului şi, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care sunt afectate de modificările concentraţiilor plasmatice ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiei plasmatice a potasiului şi ECG în cazul administrării Tolucombi în asociere cu medicamente ale căror acţiuni sunt afectate de modificările concentraţiei plasmatice a potasiului (de exemplu digitalice, unele antiaritmice) şi următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispune la apariţia torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de ex. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)

- antiaritmice clasa III (de ex. amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)

- unele antipsihotice (de ex. tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)

- altele (de ex. bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v).

Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează apariţia aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creşterea valorii mediane a concentraţiei plasmatice maxime a digoxinei (49%) şi a concentraţiei minime (20%). La iniţierea, modificarea şi întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentraţiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menţine concentraţiile plasmatice în limita terapeutică.

Alte medicamente antihipertensive

Telmisartanul poate potenţa efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcției renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale şi insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

Metformină

Metformina trebuie administrată cu precauţie: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficienţă renală funcţională datorată hidroclorotiazidei.

Răşini-colestiramină şi colestipol

Absorbţia hidroclorotiazidei este scăzută în prezenţa răşinilor anionice schimbătoare de ioni.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 şi AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice şi a efectelor antihipertensive ale diureticelor tiazidice şi a efectelor antihipertensive ale antagoniştilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienţi cu funcţia renală compromisă (de exemplu pacienţi deshidrataţi sau pacienţi vârstnici cu funcţia renală compromisă), administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza, poate determina o deteriorare ulterioară a funcţiei renale, inclusiv un risc de insuficienţă renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinaţia trebuie administrată cu atenţie, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate şi, în continuare periodic, pacienţii trebuie hidrataţi corespunzător şi se va lua în considerare monitorizarea funcţiei renale.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan şi ramipril a condus la creşterea de 2,5 ori a valorilor ASC0-24 şi Cmax ale ramipril şi ramiprilat. Relevanţa clinică a acestor observaţii este necunoscută.

Amine presoare (de ex. noradrenalină)

Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potenţat de hidroclorotiazidă.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de exemplu probenecid, sulfinpirazonă şi alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate creşte concentraţia plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creşterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă. Administrarea în asociere cu tiazide poate creşte incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creşterea concentraţiei plasmatice a calciului datorită excreţiei scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu, terapie cu vitamină D), trebuie monitorizată concentraţia plasmatică a calciului, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

Beta-blocante şi diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor şi diazoxidului poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergice (de ex. atropină, biperiden) pot determina creşterea biodisponibilităţii diureticelor tiazidice prin scăderea motilităţii gastro-intestinale şi a vitezei de golire a stomacului.

Amantadină

Tiazidele pot determina creşterea riscului reacţiilor adverse la amantadină.

Agenţi citotoxici (de ex. ciclofosfamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreţiei renale a medicamentelor citotoxice şi pot potenţa efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăţilor lor farmacologice, este de aşteptat ca următoarele medicamente să potenţeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea Tolucombi la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creştere uşoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazurilor în care continuarea terapiei cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II este considerată esenţială, pacientele care intenţionează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat şi, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi şi treide sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcţiei renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagonişti ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi desarcină, se recomandă investigarea funcţiei renale şi a craniului cu ultrasunete. Nou-născuţii ale cărormame au luat antagonişti receptorilor ai angiotensinei II trebuie ţinuţi sub atentă observaţie din cauzahipotensiunii arteriale (vezi şi pct. 4.3 şi 4.4).

Datele provenite în urma utilizării hidroclorotiazidei la femeile gravide sunt limitate, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placenta.

Datorită mecanismului farmacologic de acţiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în trimestrul al doilea şi al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie feto-placentară şi poate produce efecte fetale şi neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibrul electrolitic şi trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaţionale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic şi hipoperfuzarea placentară, fără un efect benefic asupra evoluţiei afecţiunii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esenţială la femeile gravide, cu excepţia cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informaţii în legătură cu utilizarea Tolucombi în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tolucombi şi sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranţă mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantităţi mici. Administrarea de tiazide în doze mari poate inhiba secreţia de lapte prin creşterea diurezei. Tolucombi nu trebuie utilizat în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează Tolucombi în timpul alăptării, dozele trebuie menţinute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan şi hidroclorotiazidei asupra fertilităţii masculine sau feminine.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Tolucombi poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La administrarea Tolucombi poate apărea ocazional amețeală sau somnolență.

**4.8 Reacţii adverse**

Sumar al profilului de siguranţă

Reacţia adversă cea mai frecvent raportată este ameţeala. Rar pot să apară angioedeme grave (≥1/10000 şi până la <1/1000).

Incidenţa generală a reacţiilor adverse raportate în cazul administrării Tolucombi a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare numai a telmisartanului, în studii randomizate controlate, în care 1471 pacienţi randomizaţi au primit telmisartan plus hidroclorotiazidă (835) sau numai telmisartan (636). Nu s-a stabilit o legătură între reacţiile adverse şi doză şi nu s-a constatat nici o corelaţie cu privire la sexul, vârsta sau etnia pacienţilor.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse raportate în toate studiile clinice şi care apar mai frecvent (p≤0,05) în cazul administrării de telmisartan plus hidroclorotiazidă, decât în cazul administrării placebo, sunt prezentate mai jos, în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe. În timpul tratamentului cu Tolucombi, pot să apară reacţiile adverse cunoscute în cazul fiecărui component administrat singur, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacţiile adverse au fost clasificate, în ceea ce priveşte frecvenţa, utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvenţa, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Infecţii şi infestări

Rare: Bronşită, faringită, sinuzită

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic1

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Mai puţin frecvente: Hipokaliemie

Rare: Hiperuricemie, hiponatriemie

Tulburări psihice

Mai puţin frecvente: Anxietate

Rare: Depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Ameţeli

Mai puţin frecvente: Sincopă, parestezie

Rare: Insomnie, tulburări ale somnului

Tulburări oculare

Rare: Tulburări ale vederii, vedere înceţoşată

Tulburări acustice şi vestibulare

Mai puţin frecvente: Vertij

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: Tahicardie, aritmie

Tulburări vasculare

Mai puţin frecvente: Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: Dispnee

Rare: Afecţiuni respiratorii (inclusiv pneumonie şi edem pulmonar)

Tulburări gastro-intestinale

Mai puţin frecvente: Diaree, uscăciune a gurii, flatulenţă

Rare: Durere abdominală, constipaţie, dispepsie,vărsături, gastrită

Tulburări hepatobiliare

Rare: Funcţie hepatică anormală / tulburări hepatice2

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Rare: Angioedem (de asemenea cu evoluţie letală), eritem, prurit, erupţie cutanată

tranzitorie, hiperhidroză, urticarie

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Mai puţin frecvente: Durere de spate, spasme musculare, mialgie

Rare: Artralgie, crampe musculare, durere la nivelul extremităţilor

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Mai puţin frecvente: Disfuncţie erectilă

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Mai puţin frecvente: Durere în piept

Rare: Afecţiune asemănătoare gripei, durere

Investigaţii diagnostice

Mai puţin frecvente: Creştere a concentraţiei sanguine de acid uric

Rare: Creştere a concentraţiei sanguine de creatinină şi

creatinfosfokinază şi creştere a concentraţiei sanguine a enzimelor hepatice

1: Pe baza experienţei de după punerea pe piaţă

2: Pentru informaţii suplimentare, a se vedea sub-punctul „*Descrierea reacţiilor adverse selectate*”

*Informaţii suplimentare în legătură cu componentele individuale*

Reacţiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale sunt reacţii adverse potenţiale şi în cazul Tolucombi, chiar dacă nu au fost observat în studiile clinice cu acest medicament.

Telmisartan:

Reacţiile adverse au apărut cu aceeaşi frecvenţă atât la pacienţii trataţi cu telmisartan cât şi la cei trataţi cu placebo.

Incidenţa generală a reacţiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartanului (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai jos a reacţiilor adverse de mai jos a fost întocmită pe baza studiilor clinice la pacienţi trataţi pentru hipertensiune cu telmisartan sau la pacienţi cu vârsta de 50 de ani peste care prezentau risc de apariţie a evenimentelor cardiovasculare.

Infecţii şi infestări

Mai puţin frecvente: Infecţie de căi respiratorii superioare, infecţie de tract urinar, inclusiv cistită

Rare: Sepsis, inclusiv cu final letal3

Tulburări hematologice şi limfatice

Mai puţin frecvente: Anemie

Rare: Eozinofilie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Hipersensibilitate, reacţii anafilactice

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Mai puţin frecvente: Hiperkaliemie

Rare: Hipoglicemie (la pacienţii cu diabet zaharat)

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: Bradicardie

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Somnolenţă

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: Tuse

Foarte rare: Boală pulmonară interstiţială3

Tulburări gastro-intestinale

Rare: Tulburări gastrice

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Rare: Eczemă, erupţie cutanată provocată de medicament, erupţie cutanată toxică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Rare: Artroză, dureri la nivelul tendoanelor

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Mai puţin frecvente: Insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută)

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Mai puţin frecvente: Astenie

Investigaţii diagnostice

Rare: Scăderea concentraţiei de hemoglobină

3: Pentru informaţii suplimentare, a se vedea sub-punctul “*Descrierea reacţiilor adverse selectate*”

Hidroclorotiazidă:

Hidroclorotiazida poate determina sau exacerba hipovolemia, care poate duce la dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4).

Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută raportate în cazul utilizării numai de hidroclorotiazidă includ:

Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)

Cu frecvenţă necunoscută: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și

carcinom cu celule scuamoase)

Infecţii şi infestări

Cu frecvenţă necunoscută: Sialoadenită

Tulburări hematologice şi limfatice

Rare: Trombocitopenie (uneori asociată cu purpură)

Cu frecvenţă necunoscută: Anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei

osoase, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvenţă necunoscută: Reacţii anafilactice, hipersensibilitate

Tulburări endocrine

Cu frecvenţă necunoscută: Controlul neadecvat al diabetului zaharat

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Frecvente: Hipomagnezemie

Rare: Hipercalcemie

Foarte rare: Alcaloză hipocloremică

Cu frecvenţă necunoscută: Anorexie, pierderea apetitului alimentar, dezechilibru

electrolitic, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hipovolemie

Tulburări psihice

Cu frecvenţă necunoscută: Agitaţie

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Cefalee

Cu frecvenţă necunoscută: Stare de confuzie

Tulburări oculare

Cu frecvenţă necunoscută: Xantopsie, efuziune coroidiană, miopatie acută, glaucom acut cu unghi inchis

Tulburări vasculare

Cu frecvenţă necunoscută: Vasculită necrozantă

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață

Cu frecvenţă necunoscută: Pancreatită, tulburări gastrice

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvenţă necunoscută: Icter hepatocelular, icter colestatic

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Cu frecvenţă necunoscută: Sindrom asemănător lupusului, reacţii de fotosensibilitate,

vasculită cutanată, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Cu frecvenţă necunoscută: Stare de slăbiciune

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Cu frecvenţă necunoscută: Nefrită interstiţială, insuficienţă renală, glicozurie

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Cu frecvenţă necunoscută: Pirexie

Investigaţii diagnostice

Cu frecvenţă necunoscută: Creşteri ale concentraţiei plasmatice ale trigliceridelor.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Funcţie hepatică anormală/ tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcţie hepatică anormală /tulburări hepatice în studiile post-autorizare cu telmisartan au apărut la pacienţi japonezi. Pacienţii japonezi sunt mai predispuşi să manifeste aceste reacţii adverse.

Sepsis

În cadrul studiului PRoFESS a fost observată o incidenţă sporită a apariţiei sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacţie poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară interstiţială

Au fost raportate cazuri de boli pulmonare interstiţiale din experienţa de după punerea pe piaţă, în asociere temporală cu administrare de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată hidroclorotiazida prin hemodializă.

Simptome

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiune arterială şi tahicardie; de asemenea, au fost raportate bradicardie, ameţeli, vărsături, creşteri ale concentraţiei creatininei serice şi insuficienţă renală acută. Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleţia electroliţilor (hipokaliemie, hipocloremie) şi hipovolemie rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne şi simptome de supradozaj sunt greaţa şi somnolenţa. Hipokaliemia poate determina spasme musculare şi/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glicozide digitalice sau unele medicamente antiaritmice.

Tratament

Telmisartanul nu este îndepărtat prin hemodializă. Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic şi suportiv. Tratamentul depinde de timpul scurs după ingerare şi de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor şi/sau lavajul gastric. În tratamentul supradozajului poate fi utilă administrarea cărbunelui activat. Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor şi creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie aşezat în clinostatism şi i se vor administra rapid soluţii hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: medicamente care acționează pe sistemul renină-angiotensină, antagonişti ai angiotensinei II şi diuretice, cod ATC: C09DA07.

Tolucombi este o asociere dintre un antagonist al receptorilor angiotensinei II, telmisartan şi un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component în parte. Tolucombi administrat o dată pe zi determină scăderi eficace şi regulate ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

Mecanism de acţiune

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT1), activ după administare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor la nivelul subtipului AT1, responsabil de acţiunile cunoscute ale angitensinei II. Telmisartan nu are activitate agonistă parţială la nivelul receptorului AT1. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT1. Legarea este de lungă durată. Telmisartan nu prezintă afinitate pentru alţi receptori, inclusiv receptorii AT2 şi alţi receptori AT mai puţin caracterizaţi. Rolul funcţional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentraţie este crescută de către telmisartan. Concentraţia plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană şi nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinina. De aceea, nu este de aşteptat potenţarea reacţiilor adverse mediate de bradikinină.

O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoşi, inhibă aproape complet creşterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menţine peste 24 ore şi este încă măsurabil până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și reducând concentrația serică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartan tinde să inverseze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6‑12 ore.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului şi se menţine pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare şi include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, aşa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă şi prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim şi imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentraţia plasmatică înaintea administrării dozei următoare şi concentraţia plasmatică maximă care se menţine constant peste 80 % pentru doze de 40 şi 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienţii cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât şi pe cea diastolică, fără a afecta frecvenţa pulsului. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparţinând altor clase de antihipertensive (aşa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida şi lisinoprilul).

La întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile iniţiale, fără evidenţierea unei hipertensiuni de rebound.

Frecvenţa tusei chintoase a fost semnificativ mai mică la pacienţii trataţi cu telmisartan decât la cei trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, aşa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Prevenţia cardiovasculară

Studiul **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului şi ale asocierii dintre telmisartan şi ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienţi, cu vârsta de 55 ani sau peste, cu antecedente de boală ischemică coronarienă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecţiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II cu afectare diagnosticată a organelor ţintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populaţie cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienţii au fost randomizaţi într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg şi ramipril 10 mg (n = 8502) şi au fost urmăriţi, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce priveşte reducerea criteriului de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă congestivă**.** Incidenţa criteriului de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) şi cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan comparativ cu ramipril a fost de 1,01 (97,5 % IÎ 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalităţii de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienţi trataţi cu telmisartan şi de respectiv 11,8% la cei trataţi cu ramipril.

Rezultatele privind criteriile de evaluare secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce priveşte decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal şi accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % IÎ 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul de evaluare primar în studiul de referinţă HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienţi intoleranţi la IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicaţiei de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani şi 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferenţă semnificativ statistic privind incidenţa criteriului de evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan şi 17.0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % IÎ 0,.81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan faţă de placebo în ceea ce priveşte criteriile de evaluare secundare compuse prespecificate prin protocol,constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal şi accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% IÎ 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de de hazard 1,03, 95% IÎ 0,85 – 1,24).

La pacienţii trataţi cu telmisartan, tusea şi angioedemul au fost raportate mai putin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienţii trataţi cu ramipril.

Combinaţia dintre telmisartan şi ramipril nu a adus beneficii suplimentare faţă de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară şi mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinaţia. În plus, incidenţa raportărilor de hiperkaliemie, insuficienţă renală, hipotensiune arterială şi sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinaţia. Prin urmare, nu este recomandată administrarea asocierii dintre telmisartan şi ramipril la acest grup de populaţie.

În studiul clinic “Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariţiei unui al doilea accident vascular cerebral” (PRoFESS), la pacienţii de 50 de ani sau mai vârstnici care au suferit recent un AVC a fost observată o creştere a incidenţei apariţiei sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70 % comparativ cu placebo (0,49 %) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidenţa cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienţii care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 - 3,76)]. Această creştere a incidenţei apariţiei sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/*Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril*) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ *Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani*)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/*Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală*) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul cu hidroclorotiazidă pe termen lung reduce riscul mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele asocierii în doză fixă de telmisartan/hidroclorotiazidă (HCTZ) asupra mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50 000 mg cumulativ)au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (IÎ 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (IÎ 95 %: 3,68- 4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă- răspuns, cu un RR de 2,1 (IÎ 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

La subiecţi sănătoşi, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă şi telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanţe.

Absorbţie

Telmisartan: După administrare orală concentraţiile maxime de telmisartan se ating în 0,5-1,5 ore dupăadministrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg şi 160 mg a fost de 42 %, respectiv 58 %. Alimentele reduc uşor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) cu aproximativ 6 %, pentru un comprimat de 40 mg şi cu aproximativ 19 %, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentraţiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiţii de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacităţii terapeutice. După administrări repetate, telmisartanul nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazidă: După administrarea orală de Tolucombi, concentraţiile maxime de hidroclorotiazidă se ating în aproximativ 1 - 3 ore de la administrare. Pe baza excreţiei renale cumulative a hidroclorotiazidei, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60 %.

Distribuţie

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină şi dealfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuţie pentru telmisartan este de aproximativ 500 l, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporţie de 68 % de proteinele plasmatice şi volumul său aparent de distribuţie este de 0,83-1,14 l/kg.

Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin glucuronoconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronidul produsului iniţial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat 14C, glucuronidul reprezintă 11 % din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartanului.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartanului marcat 14C, cea mai mare parte din doza administrată (>97 %) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul excreţiei biliare. În urină au fost decelate doar cantităţi mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartanului după administrare orală este >1.500 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost >20 ore.

Hidroclorotiazida este eliminată aproape în totalitate ca substanţă nemodificată prin urină. Aproximativ 60 % din doza orală se elimină în 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei este de 10 - 15 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Telmisartan: farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este liniară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 și 160 mg, cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrației plasmatice (Cmax și ASC), în cazul creșterii progresive a dozelor.

Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică liniară.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici faţă de cei cu vârste sub 65 ani.

Sex

Concentraţiile plasmatice de telmisartan sunt în general de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbaţi. Însă, în studiile clinice, nu s-au constatat creşteri semnificative ale răspunsului tensiunii arteriale sau a frecvenţei hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendinţă către concentraţii plasmatice mai mari ale hidroclorotiazidei la femei decât la bărbaţi. Acest fapt nu este considerat ca având relevanţă clinică.

Insuficienţă renală

Excreţia renală nu contribuie la clearance-ul telmisartanului. Pe baza experienţei modeste dobândite la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/min, media de aproximativ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală. Telmisartan nu este eliminat din sânge prin hemodializă. La pacienţi cu afectare renală, rata eliminării hidroclorotiazidei este redusă. Într-un studiu tipic la pacienţi cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei a fost mărit. La pacienţi anurici, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

Insuficienţă hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienţi cu insuficienţă hepatică au arătat o creştere a biodisponibilităţii absolute de până la aproape 100 %. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienţii cu afectare hepatică.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

În studiile preclinice de siguranţă, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan şi hidroclorotiazidă, la şobolani şi câini normotensivi, doze care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanţe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nici o relevanţă pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice, atât pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât şi pentru antagonişti ai receptorilor angiotensinei II, au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creşteri ale ureei şi creatininei în sânge), creşterea activităţii reninei plasmatice, hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare şi leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice pot fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de soluție de clorură de sodiu pe cale orală şi adăpostirea grupată a animalelor. La câine, s-au observat dilatare şi atrofie tubulară renală. Se consideră că aceste modificări se datorează activităţii farmacologice a telmisartanului.

Nu a fost evidenţiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentraţii toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai scăzută, şi deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidenţiat pentru telmisartan efecte mutagene şi activitate clastogenă relevantă, iar la şobolani şi şoareci nu s-au evidenţiat efecte carcinogene. Studiile cu hidroclorotiazidă au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Totuşi, experienţa vastă pentru administrarea de hidroclorotiazidă la om nu a dovedit o asociere între utilizarea acesteia şi creşterea frecvenţei neoplasmelor.

Pentru potenţialul toxic fetal al combinaţiei telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct.4.6.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Hidroxipropilceluloză

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Manitol

Meglumină

Povidonă (K30)

Oxid roşu de fer (E172)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hidroxid de sodiu (E524)

Stearil fumarat de sodiu

Sorbitol (E420)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: 3 ani

Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: 2 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 şi 100 x 1 comprimat.

Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: cutie cu 14 x 1 şi 98 x 1 comprimat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Tolucombi 40 mg comprimate

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 comprimate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 13 martie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 ianuarie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conţine telmisartan 80 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conţine lactoză (ca monohidrat) 114 mg şi sorbitol (E420) 294,08 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat.

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la alb gălbui pe una dintre feţe şi galben marmorat pe cealaltă faţă, cu dimensiuni de 18 mm x 9 mm.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Administrarea asocierii în doză fixă Tolucombi (80 mg telmisartan/25 mg hidroclorotiazidă) este indicată la adulţi a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) sau la adulți care au fost stabilizați anterior cu telmisartan și hidroclorotiazidă, administrate in monoterapie.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

Tolucombi trebuie administrat la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare din cele două componente înaintea trecerii la utilizarea combinaţiei în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinaţia fixă.

- Tolucombi 80 mg/25 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) sau la adulți care au fost stabilizați anterior cu telmisartan și hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie.

Tolucombi este disponibil deasemenea în dozele 40 mg/12,5 mg şi 80 mg/12,5 mg.

*Insuficienţă renală*

Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată, doza zilnică de Tolucombi nu trebuie să depăşească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi. Nu este indicată administrarea Tolucombi la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Tiazidele trebuie utilizate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4.).

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Tolucombi la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tolucombi comprimate se administrează oral, o dată pe zi, cu lichid, cu sau fără alimente.

**4.3 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la oricare dintre substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la punctul 6.1.
* Hipersensibilitate la alţi derivaţi de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un produs medicamentos derivat al sulfonamidei).
* Trimestrele doi şi trei ale sarcinii (vezi pct. 4.4 şi 4.6).
* Colestază şi afecţiuni biliare obstructive.
* Insuficienţă hepatică severă.
* Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
* Hipokaliemie refractară, hipercalcemie.

Administrarea Tolucombi concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienţi cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m2) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Sarcina

Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepţia cazurilor în care continuarea terapiei cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II este considerată esenţială, pacientele care intenţionează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat şi, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Insuficienţă hepatică

Nu trebuie să se administreze Tolucombi pacienţilor cu colestază, afecţiuni biliare obstructive sau insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal cu bila. Se aşteaptă ca la aceşti pacienţi clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

În plus, Tolucombi trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu funcţie hepatică alterată sau boală hepatică în evoluţie, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experienţă clinică referitoare la administrarea Tolucombi la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale a rinichiului unic funcţional, trataţi cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficienţă renală şi transplant renal

Nu trebuie utilizat Tolucombi la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experienţă în ceea ce priveşte administrarea Tolucombi la pacienţii cu transplant renal recent. Experienţa referitoare la administrarea Tolucombi s este modestă la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, de aceea se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului, creatininei şi ale acidului uric. La pacienţii cu insuficienţă renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

Hipovolemie intravasculară

La pacienţii cu hipovolemie şi/sau depleţie de sodiu în urma unei terapii diuretice intensive, restricţie de sare din dietă, diaree sau vărsături, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situaţii trebuie corectate înainte de administrarea Tolucombi.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Alte situaţii asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienţii la care tonusul vascular şi funcţia renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau cu o afecţiune renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficienţă renală acută (vezi pct.4.8).

Hiperaldosteronism primar

Pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive, care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea Tolucombi.

Stenoză de valvă aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca şi în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauţie specială la pacienţii suferind de stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice şi endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranţa la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienţii cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice şi trataţi cu telmisartan. Prin urmare, la aceşti pacienţi trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul, poate fi necesară modificarea dozei de insulină sau a hipoglicemiantelor orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creştere a valorilor concentraţiilor plasmatice de colesterol şi trigliceride; însă, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conţinută în Tolucombi, s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienţi trataţi cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienţilor care urmează tratament diuretic.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie şi alcaloză hipocloremică). Semne care avertizează apariţia dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolenţă, nelinişte, durere musculară sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie şi tulburări gastro-intestinale, precum greaţă sau vărsături (vezi pct. 4.8).

* Hipokaliemie

Deşi poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienţii cu ciroză hepatică, la pacienţii care prezintă diureză rapidă, la pacienţii care primesc un aport necorespunzător de electroliţi şi la pacienţii care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau hormon adrenocorticotrop (ACTH) (vezi pct. 4.5).

* Hiperkaliemie

Invers, datorită antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT1) şi componenta telmisartan a produsului Tolucombi, poate să apară hiperkaliemia. Deşi, în cazul utilizării produsului Tolucombi, nu a fost documentată hiperkaliemia semnificativă clinic, factorii de risc pentru apariţia hiperkaliemiei includ insuficienţa renală şi/sau insuficienţa cardiacă şi diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenţii de sare care conţin potasiu trebuie administraţi cu precauţie împreună cu Tolucombi (vezi pct. 4.5).

* Hiponatremie şi alcaloză hipocloremică

Nu există dovezi conform cărora Tolucombi ar reduce sau ar preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este în general mic şi, de obicei, nu necesită tratament.

* Hipercalcemie

Tiazidele pot să determine scăderea secreţiei urinare a calciului şi pot să determine o creştere uşoară şi intermitentă a calcemiei, în absenţa unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de efectuarea testelor pentru evaluarea funcţiei paratiroidiene.

* Hipomagneziemie

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreţia urinară a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Lactoză, sorbitol şi sodiu

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficienţă totală de lactază sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sorbitol 294,08 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală și zi, la o greutate corporală de 58,8 kg. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor care conţin sorbitol (sau fructoză) şi sunt administrate concomitent, precum și consumul de sorbitol (sau fructoză) din alimentaţie. Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru uz oral administrate concomitent. Pacienții cu greutatea corporală de 58,8 kg sau mai puțin cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat, şi practic poate fi considerat "fără sodiu".

Diferenţe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor antagoniştilor receptorilor angiotensinei II, telmisartanul este aparent mai puţin eficace ca antihipertensiv la populaţia de origine africană, decât la cei de alte etnii, posibil datorită prevalenţei crescute a valorilor mici ale reninei la acest grup populaţional.

Altele

Ca în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau ateroscleroză avansată poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Generale

Reacţiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot să apară la pacienţii cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronşic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente. În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacţii de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (a se vedea pct.4.8). În cazul în care apare o reacţie de fotosensibilitate în cursul tratamentului se recomandă oprirea acestuia. Dacă este necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafeţelor expuse la soare sau radiaţii UVA artificiale.

Efuziune coroidiană, miopie acută şi glaucom cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincratică ce duce la efuziune

coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuităţii vizuale sau al durerii oculare şi se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la initiţierea tratamentului medicamentos. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare iniţierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariţia unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergie la penicilină sau sulfonamidă.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice de litiu şi ale toxicităţii acestuia. De asemenea, în cazul utilizării antagoniştilor receptorului angiotensinei II (inclusiv de Tolucombi) s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu şi Tolucombi nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedeşte esenţială, se recomandă monitorizarea cu atenţie a concentraţiei plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu şi hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic şi derivaţii săi)

Dacă aceste substanţe urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu. Aceste medicamente pot potenţa efectul hidroclorotiazidei asupra concentraţiei plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot creşte valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de ex. inhibitorii ACE, diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum ar fi heparina sodică)

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea concentraţiei potasiului plasmatic. Pe baza experienţei privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creşterea concentraţiei plasmatice a potasiului şi, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care sunt afectate de modificările concentraţiilor plasmatice ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiei plasmatice a potasiului şi ECG în cazul administrării Tolucombi în asociere cu aceste medicamente ale căror acţiuni sunt afectate de modificările concentraţiei plasmatice a potasiului (de exemplu digitalice, unele antiaritmice) şi următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispune la apariţia torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de ex. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)

- antiaritmice clasa III (de ex. amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)

- unele antipsihotice (de ex. tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)

- altele (de ex. bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v).

Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează apariţia aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creşterea valorii mediane a concentraţiei plasmatice maxime a digoxinei (49%) şi a concentraţiei minime (20%). La iniţierea, modificarea şi întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentraţiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menţine concentraţiile plasmatice în limita terapeutică.

Alte medicamente antihipertensive

Telmisartanul poate potenţa efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcției renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale şi insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

Metformină

Metformina trebuie administrată cu precauţie: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficienţă renală funcţională datorată hidroclorotiazidei.

Răşini- colestiramină şi colestipol

Absorbţia hidroclorotiazidei este scăzută în prezenţa răşinilor anionice schimbătoare de ioni.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 şi AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice şi a efectelor antihipertensive ale diureticelor tiazidice şi a efectelor antihipertensive ale antagoniştilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienţi cu funcţia renală compromisă (de exemplu pacienţi deshidrataţi sau pacienţi vârstnici cu funcţia renală compromisă), administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza, poate determina o deteriorare ulterioară a funcţiei renale, inclusiv un risc de insuficienţă renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinaţia trebuie administrată cu atenţie, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate şi, în continuare periodic, pacienţii trebuie hidrataţi corespunzător şi se va lua în considerare monitorizarea funcţiei renale.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan şi ramipril a condus la creşterea de 2,5 ori a valorilor ASC0-24 şi Cmax ale ramipril şi ramiprilat. Relevanţa clinică a acestor observaţii este necunoscută.

Amine presoare (de ex. noradrenalină)

Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potenţat de hidroclorotiazidă.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de exemplu probenecid, sulfinpirazonă şi alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate creşte concentraţia plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creşterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă.

Administrarea în asociere cu tiazide poate creşte incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creşterea concentraţiei plasmatice a calciului datorită excreţiei scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu, terapie cu vitamină D), trebuie monitorizată concentraţia plasmatică a calciului, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

Beta-blocante şi diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor şi diazoxidului poate fi crescut de tiazide.

Anticolinergice (de ex. atropină, biperiden) pot determina creşterea biodisponibilităţii diureticelor tiazidice prin scăderea motilităţii gastro-intestinale şi a vitezei de golire a stomacului.

Amantadină

Tiazidele pot determina creşterea riscului reacţiilor adverse la amantadină.

Agenţi citotoxici (de ex. ciclofosfamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreţiei renale a medicamentelor citotoxice şi pot potenţa efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăţilor lor farmacologice, este de aşteptat ca următoarele medicamente să potenţeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea Tolucombi la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creştere uşoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazurilor în care continuarea terapiei cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II este considerată esenţială, pacientele care intenţionează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat şi, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi şi trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcţiei renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagonişti ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcţiei renale şi a craniului cu ultrasunete. Nou-născuţii ale căror mame au luat antagonişti receptorilor ai angiotensinei II trebuie ţinuţi sub atentă observaţie din cauza hipotensiunii arteriale (vezi şi pct. 4.3 şi 4.4).

Datele provenite în urma utilizării hidroclorotiazidei la femeile gravide sunt limitate, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placenta.

Datorită mecanismului farmacologic de acţiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în trimestrul al doilea şi al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie feto-placentară şi poate produce efecte fetale şi neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibrul electrolitic şi trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaţionale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic şi hipoperfuzarea placentară, fără un efect benefic asupra evoluţiei afecţiunii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esenţială la femeile gravide, cu excepţia cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informaţii în legătură cu utilizarea Tolucombi în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tolucombi şi sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranţă mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantităţi mici. Administrarea de tiazide în doze mari poate inhiba secreţia de lapte prin creşterea diurezei. Tolucombi nu trebuie utilizat în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează Tolucombi în timpul alăptării, dozele trebuie menţinute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan şi hidroclorotiazidei asupra fertilităţii masculine sau feminine.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Tolucombi poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La administrarea Tolucombi poate apărea ocazional amețeală sau somnolență.

**4.8 Reacţii adverse**

Sumar al profilului de siguranţă

Reacţia adversă cea mai frecvent raportată este ameţeala. Rar pot să apară angioedeme grave (≥1/10000 şi până la <1/1000).

Incidenţa generală şi tiparul reacţiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/25 mg au fost comparabile cu cele raportate în caz de administrare de telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/12,5 mg. Nu s-a stabilit o legătură între reacţiile adverse şi doză şi nu s-a constatat nici o corelaţie cu privire la sexul, vârsta sau etnia pacienţilor.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse raportate în toate studiile clinice şi care apar mai frecvent (p≤0,05) în cazul administrării de telmisartan plus hidroclorotiazidă, decât în cazul administrării placebo, sunt prezentate mai jos, în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe. În timpul tratamentului cu Tolucombi, pot să apară reacţiile adverse cunoscute în cazul fiecărui component administrat singur, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacţiile adverse au fost clasificate, în ceea ce priveşte frecvenţa, utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvenţa, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Infecţii şi infestări

Rare: Bronşită, faringită, sinuzită

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic1

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Mai puţin frecvente: Hipokaliemie

Rare: Hiperuricemie, hiponatriemie

Tulburări psihice

Mai puţin frecvente: Anxietate

Rare: Depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Ameţeli

Mai puţin frecvente: Sincopă, parestezie

Rare: Insomnie, tulburări ale somnului

Tulburări oculare

Rare: Tulburări ale vederii, vedere înceţoşată

Tulburări acustice şi vestibulare

Mai puţin frecvente: Vertij

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: Tahicardie, aritmie

Tulburări vasculare

Mai puţin frecvente: Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: Dispnee

Rare: Afecţiuni respiratorii (inclusiv pneumonie şi edem pulmonar)

Tulburări gastro-intestinale

Mai puţin frecvente: Diaree, uscăciune a gurii, flatulenţă

Rare: Durere abdominală, constipaţie, dispepsie,vărsături, gastrită

Tulburări hepatobiliare

Rare: Funcţie hepatică anormală / tulburări hepatice2

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Rare: Angioedem (de asemenea cu evoluţie letală), eritem, prurit, erupţie cutanată

tranzitorie, hiperhidroză, urticarie

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Mai puţin frecvente: Durere de spate, spasme musculare, mialgie

Rare: Artralgie, crampe musculare, durere la nivelul extremităţilor

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Mai puţin frecvente: Disfuncţie erectilă

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Mai puţin frecvente: Durere în piept

Rare: Afecţiune asemănătoare gripei, durere

Investigaţii diagnostice

Mai puţin frecvente: Creştere a concentraţiei sanguine de acid uric

Rare: Creştere a concentraţiei sanguine de creatinină şi creatinfosfokinază şi

creştere a concentraţiei sanguine a enzimelor hepatice

1: Pe baza experienţei de după punerea pe piaţă

2: Pentru informaţii suplimentare, a se vedea sub-punctul „Descrierea reacţiilor adverse selectate”

*Informaţii suplimentare în legătură cu componentele individuale*

Reacţiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale sunt reacţii adverse potenţiale şi în cazul Tolucombi, chiar dacă nu au fost observat în studiile clinice cu acest medicament.

Telmisartan

Reacţiile adverse au apărut cu aceeaşi frecvenţă atât la pacienţii trataţi cu telmisartan cât şi la cei trataţi cuplacebo.

Incidenţa generală a reacţiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartanului (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai jos a reacţiilor adverse de mai jos a fost întocmită pe baza studiilor clinice la pacienţi trataţi pentru hipertensiune cu telmisartan sau la pacienţi cu vârsta de 50 de ani peste care prezentau risc de apariţie a evenimentelor cardiovasculare.

Infecţii şi infestări

Mai puţin frecvente: Infecţie de căi respiratorii superioare, infecţie de tract urinar, inclusiv cistită

Rare: Sepsis, inclusiv cu final letal3

Tulburări hematologice şi limfatice

Mai puţin frecvente: Anemie

Rare: Eozinofilie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Hipersensibilitate, reacţii anafilactice

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Mai puţin frecvente: Hiperkaliemie

Rare: Hipoglicemie (la pacienţii cu diabet zaharat)

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: Bradicardie

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Somnolenţă

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: Tuse

Foarte rare: Boală pulmonară interstiţială3

Tulburări gastro-intestinale

Rare: Tulburări gastrice

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Rare: Eczemă, erupţie cutanată provocată de medicament, erupţie cutanată toxică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Rare: Artroză, dureri la nivelul tendoanelor

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Mai puţin frecvente: Insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută)

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Mai puţin frecvente: Astenie

Investigaţii diagnostice

Rare: Scăderea concentraţiei de hemoglobină

3: Pentru informaţii suplimentare, a se vedea sub-punctul “*Descrierea reacţiilor adverse selectate*”

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida poate determina sau exacerba hipovolemia, care poate duce la dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4).

Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută raportate în cazul utilizării numai de hidroclorotiazidă includ:

Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)

Cu frecvenţă necunoscută: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și

carcinom cu celule scuamoase)

Infecţii şi infestări

Cu frecvenţă necunoscută: Sialoadenită

Tulburări hematologice şi limfatice

Rare: Trombocitopenie (uneori asociată cu purpură)

Cu frecvenţă necunoscută: Anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei osoase,

leucopenie, neutropenie, agranulocitoză

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvenţă necunoscută: Reacţii anafilactice, hipersensibilitate

Tulburări endocrine

Cu frecvenţă necunoscută: Controlul neadecvat al diabetului zaharat

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Frecvente: Hipomagnezemie

Rare: Hipercalcemie

Foarte rare: Alcaloză hipocloremică

Cu frecvenţă necunoscută: Anorexie, pierderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolitic,

hipercolesterolemie, hiperglicemie, hipovolemie

Tulburări psihice

Cu frecvenţă necunoscută: Agitaţie

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: Cefalee

Cu frecvenţă necunoscută: Stare de confuzie

Tulburări oculare

Cu frecvenţă necunoscută: Xantopsie, efuziune coroidiană, miopatie acută, glaucom acut cu unghi inchis

Tulburări vasculare

Cu frecvenţă necunoscută: Vasculită necrozantă

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață

Cu frecvenţă necunoscută: Pancreatită, tulburări gastrice

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvenţă necunoscută: Icter hepatocelular, icter colestatic

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Cu frecvenţă necunoscută: Sindrom asemănător bolii lupice, reacţii de fotosensibilitate, vasculită

cutanată, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Cu frecvenţă necunoscută: Stare de slăbiciune

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Cu frecvenţă necunoscută: Nefrită interstiţială, insuficienţă renală, glicozurie

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Cu frecvenţă necunoscută: Pirexie

Investigaţii diagnostice

Cu frecvenţă necunoscută: Creşteri ale concentraţiei plasmatice ale trigliceridelor.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Funcţie hepatică anormală/ tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcţie hepatică anormală /tulburări hepatice în studiile post-autorizare cu telmisartan au apărut la pacienţi japonezi. Pacienţii japonezi sunt mai predispuşi să manifeste aceste reacţii adverse.

Sepsis

În cadrul studiului PRoFESS a fost observată o incidenţă sporită a apariţiei sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacţie poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară interstiţială

Au fost raportate cazuri de boli pulmonare interstiţiale din experienţa de după punerea pe piaţă, în asociere temporală cu administrare de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată hidroclorotiazida prin hemodializă.

Simptome

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiune arterială şi tahicardie; de asemenea, au fost raportate bradicardie, ameţeli, vărsături, creşteri ale concentraţiei creatininei serice şi insuficienţă renală acută. Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleţia electroliţilor (hipokaliemie, hipocloremie) şi hipovolemie rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne şi simptome de supradozaj sunt greaţa şi somnolenţa. Hipokaliemia poate determina spasme musculare şi/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glicozide digitalice sau unele medicamente antiaritmice.

Tratament

Telmisartanul nu este îndepărtat prin hemodializă. Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic şi suportiv. Tratamentul depinde de timpul scurs după ingerare şi de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor şi/sau lavajul gastric. În tratamentul supradozajului poate fi utilă administrarea cărbunelui activat. Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor şi creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie aşezat în clinostatism şi i se vor administra rapid soluţii hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: medicamente care acționează pe sistemul renină-angiotensină, antagonişti ai angiotensinei II şi diuretice, cod ATC: C09DA07

Tolucombi este o asociere dintre un antagonist al receptorilor angiotensinei II, telmisartan şi un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component în parte. Tolucombi administrat o dată pe zi determină scăderi eficace şi regulate ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

Mecanism de acţiune

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT1), activ după administare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor la nivelul subtipului AT1, responsabil de acţiunile cunoscute ale angitensinei II. Telmisartan nu are activitate agonistă parţială la nivelul receptorului AT1. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT1. Legarea este de lungă durată. Telmisartan nu prezintă afinitate pentru alţi receptori, inclusiv receptorii AT2 şi alţi receptori AT mai puţin caracterizaţi. Rolul funcţional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentraţie este crescută de către telmisartan. Concentraţia plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană şi nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinina. De aceea, nu este de aşteptat potenţarea reacţiilor adverse mediate de bradikinină.

O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoşi, inhibă aproape complet creşterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menţine peste 24 ore şi este încă măsurabil până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și reducând concentrația serică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartan tinde să inverseze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6‑12 ore.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului şi se menţine pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare şi include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, aşa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă şi prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim şi imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentraţia plasmatică înaintea administrării dozei următoare şi concentraţia plasmatică maximă care se menţine constant peste 80 % pentru doze de 40 şi 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienţii cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât şi pe cea diastolică, fără a afecta frecvenţa pulsului. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparţinând altor clase de antihipertensive (aşa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida şi lisinoprilul).

Într-un studiu clinic, dublu orb controlat, (n= 687 pacienţi evaluaţi pentru eficacitate) în grupul care nu răspunde la combinaţia 80 mg/12,5 mg, s-a demonstrat un efect crescut de scădere a tensiunii arteriale, produs de combinaţia 80 mg/25 mg prin comparaţie cu grupul care a continuat tratamentul cu combinaţia 80 mg/12,5 mg, şi anume de 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP) (diferenţa de ajustare reprezintă modificări ale valorilor iniţiale). Într-un studiu clinic de urmărire în care s-a utilizat combinaţia 80 mg/25 mg, tensiunea arterială a fost mult mai scăzută (rezultând o scădere totală de 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP).

Într-o analiză de date din două studii clinice similare, dublu orb, placebo controlate, cu durata de 8 săptămâni comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă 160 mg/25 mg (n=2121 pacienţi evaluaţi pentru eficacitate) a fost demonstrat un efect semnificativ mai mare de scădere a tensiunii arteriale de 2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP) (diferenţa de ajustare reprezintă modificări ale valorilor iniţiale) în favoarea combinaţiei telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/25 mg.

La întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile iniţiale, fără evidenţierea unei hipertensiuni de rebound.

Frecvenţa tusei chintoase a fost semnificativ mai mică la pacienţii trataţi cu telmisartan decât la cei trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, aşa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Prevenţia cardiovasculară

Studiul **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului şi ale asocierii dintre telmisartan şi ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienţi, cu vârsta de 55 ani sau peste, cu antecedente de boală ischemică coronarienă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecţiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II cu afectare diagnosticată a organelor ţintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populaţie cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienţii au fost randomizaţi într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg şi ramipril 10 mg (n = 8502) şi au fost urmăriţi, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce priveşte reducerea criteriului de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă congestivă**.** Incidenţa criteriului de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) şi cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan comparativ cu ramipril a fost de 1,01 (97,5 % IÎ 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalităţii de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienţi trataţi cu telmisartan şi de respectiv 11,8% la cei trataţi cu ramipril.

Rezultatele privind criteriile de evaluare secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce priveşte decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal şi accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % IÎ 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul de evaluare primar în studiul de referinţă HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienţi intoleranţi la IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicaţiei de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani şi 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferenţă semnificativ statistic privind incidenţa criteriului de evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan şi 17.0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % IÎ 0,.81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan faţă de placebo în ceea ce priveşte criteriile de evaluare secundare compuse prespecificate prin protocol,constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal şi accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% IÎ 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de de hazard 1,03, 95% IÎ 0,85 – 1,24).

La pacienţii trataţi cu telmisartan, tusea şi angioedemul au fost raportate mai putin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienţii trataţi cu ramipril.

Combinaţia dintre telmisartan şi ramipril nu a adus beneficii suplimentare faţă de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară şi mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinaţia. În plus, incidenţa raportărilor de hiperkaliemie, insuficienţă renală, hipotensiune arterială şi sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinaţia. Prin urmare, nu este recomandată administrarea asocierii dintre telmisartan şi ramipril la acest grup de populaţie.

În studiul clinic “Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariţiei unui al doilea accident vascular cerebral” (PRoFESS), la pacienţii de 50 de ani sau mai vârstnici care au suferit recent un AVC a fost observată o creştere a incidenţei apariţiei sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70 % comparativ cu placebo (0,49 %) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidenţa cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienţii care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 - 3,76)]. Această creştere a incidenţei apariţiei sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/*Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril*) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ *Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani*)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/*Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală*) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul cu hidroclorotiazidă pe termen lung reduce riscul mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele asocierii în doză fixă de telmisartan/hidroclorotiazidă (HCTZ) asupra mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50 000 mg cumulativ)au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (IÎ 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (IÎ 95 %: 3,68- 4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă- răspuns, cu un RR de 2,1 (IÎ 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

La subiecţi sănătoşi, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă şi telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanţe.

Absorbţie

Telmisartan: După administrare orală concentraţiile maxime de telmisartan se ating în 0,5-1,5 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg şi 160 mg a fost de 42 %, respectiv 58 %. Alimentele reduc uşor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) cu aproximativ 6 %, pentru un comprimat de 40 mg şi cu aproximativ 19 %, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentraţiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiţii de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacităţii terapeutice. După administrări repetate, telmisartanul nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazidă: După administrarea orală de Tolucombi, concentraţiile maxime de hidroclorotiazidă se ating în aproximativ 1 - 3 ore de la administrare. Pe baza excreţiei renale cumulative a hidroclorotiazidei, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60 %.

Distribuţie

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină şi de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuţie pentru telmisartan este de aproximativ 500 l, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporţie de 68 % de proteinele plasmatice şi volumul său aparent de distribuţie este de 0,83-1,14 l/kg.

Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin glucuronoconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronidul produsului iniţial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat 14C, glucuronidul reprezintă 11 % din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartanului.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartanului marcat 14C, cea mai mare parte din doza administrată (>97 %) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul excreţiei biliare. În urină au fost decelate doar cantităţi mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartanului după administrare orală este >1.500 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost >20 ore.

Hidroclorotiazidă este eliminată aproape în totalitate ca substanţă nemodificată prin urină. Aproximativ 60 % din doza orală se elimină în 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei este de 10 - 15 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Telmisartan: farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este liniară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 și 160 mg, cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrației plasmatice (Cmax și ASC), în cazul creșterii progresive a dozelor.

Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică liniară.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici faţă de cei cu vârste sub 65 ani.

Sex

Concentraţiile plasmatice de telmisartan sunt în general de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbaţi. Însă, în studiile clinice, nu s-au constatat creşteri semnificative ale răspunsului tensiunii arteriale sau a frecvenţei hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendinţă către concentraţii plasmatice mai mari ale hidroclorotiazidei la femei decât la bărbaţi. Acest fapt nu este considerat ca având relevanţă clinică.

Insuficienţă renală

Excreţia renală nu contribuie la clearance-ul telmisartanului. Pe baza experienţei modeste dobândite la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance-ul creatininei de 30-60 ml/min, media de aproximativ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală. Telmisartan nu este eliminat din sânge prin hemodializă. La pacienţi cu afectare renală, rata eliminării hidroclorotiazidei este redusă. Într-un studiu tipic la pacienţi cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei a fost mărit. La pacienţi anurici, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

Insuficienţă hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienţi cu insuficienţă hepatică au arătat o creştere a biodisponibilităţii absolute de până la aproape 100 %. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienţii cu afectare hepatică.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Nu au fost realizate studii preclinice utilizând o combinație în doză fixă de concentrație 80mg/25mg.

În studiile preclinice de siguranţă, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan şi hidroclorotiazidă, la şobolani şi câini normotensivi, doze care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanţe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nici o relevanţă pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice, atât pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât şi pentru antagonişti ai receptorilor angiotensinei II, au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creşteri ale ureei şi creatininei în sânge), creşterea activităţii reninei plasmatice, hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare şi leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice pot fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de soluție de clorură de sodiu pe cale orală şi adăpostirea grupată a animalelor. La câine, s-au observat dilatare şi atrofie tubulară renală. Se consideră că aceste modificări se datorează activităţii farmacologice a telmisartanului.

Nu a fost evidenţiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentraţii toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai scăzută, şi deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidenţiat pentru telmisartan efecte mutagene şi activitate clastogenă relevantă, iar la şobolani şi şoareci nu s-au evidenţiat efecte carcinogene. Studiile cu hidroclorotiazidă au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Totuşi, experienţa vastă pentru administrarea de hidroclorotiazidă la om nu a dovedit o asociere între utilizarea acesteia şi creşterea frecvenţei neoplasmelor.

Pentru potenţialul toxic fetal al combinaţiei telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct.4.6.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Hidroxipropilceluloză

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Manitol

Meglumină

Povidonă (K30)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hidroxid de sodiu (E524)

Stearil fumarat de sodiu

Sorbitol (E420)

Oxid galben de fer (E172)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: 3 ani

Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: 2 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 şi 100 x 1 comprimat.

Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: cutie cu 14 x 1 şi 98 x 1 comprimat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 13 martie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 ianuarie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

KRKA-POLSKA Sp. z. o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

Polonia

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

TAD Pharma GmbH

Heinz-Lohmann-Strasse 5

27472 Cuxhaven

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD)menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE, și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în acelaşi timp.

O versiune actualizată a PMR se va depune la termenul stabilit de CHMP.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimate

telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine telmisartan 40 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză monohidrat şi sorbitol (E420).

A se citi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat.

*Blister din OPA-Al-PVC/Al*

14 x 1 comprimate

28 x 1 comprimat

30 x 1 comprimat

56 x 1 comprimat

60 x 1 comprimat

84 x 1 comprimat

90 x 1 comprimat

98 x 1 comprimat

100 x 1 comprimat

*Blister cu desicant din OPA-Al-PE/Al*

14 x 1 comprimat

98 x 1 comprimat

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimate

telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

KRKA

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Doar pe blistere cu 7 comprimate

LUN

MAR

MIE

JOI

VIN

SAM

DUM

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimate

telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine telmisartan 80 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză monohidrat şi sorbitol (E420).

A se citi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat.

*Blister din OPA-Al-PVC/Al*

14 x 1 comprimate

28 x 1 comprimat

30 x 1 comprimat

56 x 1 comprimat

60 x 1 comprimat

84 x 1 comprimat

90 x 1 comprimat

98 x 1 comprimat

100 x 1 comprimat

*Blister cu desicant din OPA-Al-PE/Al*

14 x 1 comprimat

98 x 1 comprimat

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimate

telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

KRKA

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Doar pe blistere cu 7 comprimate

LUN

MAR

MIE

JOI

VIN

SAM

DUM

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate

telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine telmisartan 80 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză monohidrat şi sorbitol (E420).

A se citi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat.

*Blister din OPA-Al-PVC/Al*

14 x 1 comprimate

28 x 1 comprimat

30 x 1 comprimat

56 x 1 comprimat

60 x 1 comprimat

84 x 1 comprimat

90 x 1 comprimat

98 x 1 comprimat

100 x 1 comprimat

*Blister cu desicant din OPA-Al-PE/Al*

14 x 1 comprimat

98 x 1 comprimat

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate

telmisartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

KRKA

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Doar pe blistere cu 7 comprimate

LUN

MAR

MIE

JOI

VIN

SAM

DUM

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimate**

**Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimate**

**Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate**

telmisartan/hidroclorotiazidă

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Tolucombi şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Tolucombi

3. Cum să luaţi Tolucombi

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Tolucombi

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Tolucombi şi pentru ce se utilizează**

Tolucombi este o asociere a două substanţe active, telmisartan şi hidroclorotiazidă într-un singur comprimat. Ambele substanţe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

* Telmisartanul aparţine unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagonişti ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanţă prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor de sânge, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II, realizând relaxarea vaselor de sânge şi micşorând astfel tensiunea arterială.
* Hidroclorotiazida aparţine unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice tiazidice, care vă determină creşterea cantităţii de urină, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale.

Dacă nu este tratată, hipertensiunea arterială poate afecta vasele de sânge de la nivelul organelor, ceea ce poate determina uneori infarct miocardic, insuficienţă cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obişnuit, nu apar simptome ale tensiunii arteriale crescute înainte de apariţia afecţiunilor organelor. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale, pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

**Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) este utilizat** pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esenţială) la adulţi a căror tensiune arterială este insuficient controlată dacă telmisartanul este administrat singur.

**Tolucombi** **(80 mg/25 mg)** **este utilizat** pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială esenţială) la adulţii a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu Tolucombi 80 mg/12,5 mg sau la adulţi care au fost stabilizaţi anterior cu telmisartan şi hidroclorotiazidă, administrate separat.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi** **Tolucombi**

**Nu luaţi Tolucombi:**

- dacă sunteţi alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

- dacă sunteţi alergic la hidroclorotiazidă sau la orice alte medicamente derivate de sulfonamidă.

- dacă sunteţi gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitaţi utilizarea Tolucombi la începutul sarcinii – vezi pct. *Sarcina şi alăptarea*).

- dacă suferiţi de o boală gravă a ficatului, cum ar fi colestază sau obstrucţie biliară (dificultate a eliminării bilei din ficat şi vezica biliară) sau altele.

- dacă aveţi o boală renală severă.

- dacă medicul dumneavoastră descoperă că aveţi o concentraţie scăzută de potasiu sau o concentraţie crescută de calciu în sângele dumneavoastră care nu ar reacţiona bine la tratament.

- dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Dacă sunteţi în oricare din situaţiile de mai sus, informaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Tolucombi.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte de a lua Tolucombi, spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi sau aţi avut vreuna dintre următoarele afecţiuni sau tulburări:

* tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care apare mai ales atunci când sunteţi deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau suferiţi de un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (tablete pentru eliminarea apei), dietei sărace în sare, diareei, vărsăturilor sau hemodializei;
* afecţiune renală sau transplant de rinichi;
* stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge într-unul sau în ambii rinichi);
* afecţiune hepatică;
* probleme cardiace;
* diabet;
* gută;
* concentraţii crescute ale aldosteronului (retenţie de apă şi sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge);
* lupus eritematos sistemic (denumit şi „lupus” sau „LES”), o boală care apare atunci când sistemul imunitar propriu atacă organismul;
* substanţa activă hidroclorotiazidă poate produce o reacţie neobişnuită, care are drept rezultat scăderea vederii şi durere oculară. Acestea pot fi simptome acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale unei creşteri a presiunii în ochii dumneavoastră şi este posibil să apară într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului cu Tolucombi. Dacă nu este tratată, aceasta poate determina afectarea permanentă a vederii.
* dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați Tolucombi.

Înainte să luaţi Tolucombi, spuneţi medicului dumneavoastră dacă luați:

* digoxină.
* oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:

- un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.

* aliskiren.

Trebuie să vă informaţi medicul dacă credeţi că aţi putea fi (sau aţi putea râmâne) gravidă. Administrarea Tolucombi nu este recomandată la începutul sarcinii şi nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină, deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat în această perioadă a sarcinii (vezi pct. *Sarcina și alăptarea*).

Tratamentul cu hidroclorotiazidă poate produce un dezechilibru electrolitic în organismul dumneavoastră.

Simptomele tipice ale dezechilibrului hidroelectrolitic includ uscăciunea gurii, stare de slăbiciune, letargie, somnolenţă, nelinişte, dureri sau crampe musculare, greaţă (stare de rău), vărsături, oboseală musculară şi tulburări ale ritmului bătăilor inimii (mai mult de 100 bătăi pe minut). Dacă observaţi oricare dintre aceste manifestări, trebuie să vă informaţi medicul.

De asemenea, trebuie să vă informaţi medicul dacă aţi manifestat o sensibilitate crescută a pielii la soare cu simptome de arsură solară (cum ar fi înroşire, mâncărime, inflamare, apariţie de vezicule) care au apărut mai repede decât normal.

Dacă urmează să efectuaţi o operaţie chirurgicală sau veţi fi anesteziat, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră că luaţi Tolucombi.

Tolucombi poate fi mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienţii care aparţin rasei negre.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcţia rinichilor, tensiunea arterială şi valorile electroliţilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi şi informaţiile de la pct. „*Nu luați Tolucombi*”.

**Copii şi adolescenţi**

Nu se recomandă utilizarea de Tolucombi la copiii şi adolescenţii cu vârsta sub 18 ani.

**Tolucombi împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauţie. În unele cazuri, poate fi necesar să întrerupeţi administrarea unuia dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos, luate în acelaşi timp cu Tolucombi:

* medicamente care conţin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
* medicamente asociate unei concentraţii sanguine de potasiu scăzute (hipokaliemie), cum ar fi alte diuretice (comprimate diuretice/„de apă”), laxative (de exemplu ulei de ricin), corticosteroizi (de exemplu prednison), ACTH (un hormon), amfotericină (un medicament antifungic/antimicotic), carbenoxolonă (folosită în tratamentul ulcerelor bucale), penicilină G sodică (un antibiotic) şi acid salicilic şi derivaţii săi.
  + - medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge ca de exemplu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu, inhibitori ECA, ciclosporină (un medicament imunosupresor) și alte medicamente cum este heparina sodică (un anticoagulant).
    - medicamente care sunt afectate de modificarea concentrației de potasiu din sânge, cum sunt medicamentele pentru inimă (de exemplu digoxină) sau medicamentele pentru a controla ritmul inimii (de exemplu chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol), medicamentele utilizate pentru tulburări mentale (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină) și alte medicamente, cum sunt anumite antibiotice (de exemplu sparfloxacina, pentamidină) sau anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice (de exemplu terfenadină).
    - medicamente pentru tratamentul diabetului (insuline sau antidiabetice orale, cum este metformina).
* colestiramină și colestipol, medicamente pentru scăderea nivelului de grăsimi din sânge.
* medicamente pentru a crește tensiunea arterială, cum este noradrenalina.
* medicamente relaxante musculare/miorelaxante, cum este tubocurarina.
* suplimente de calciu și/sau suplimente cu vitamină D.

- medicamente anti-colinergice (medicamente folosite pentru a trata diferite afecțiuni, cum sunt crampe gastro-intestinale, spasm al vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca un ajutor /adjuvant pentru anestezie), cum sunt atropina și biperiden.

* amantadină (medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson și, de asemenea, utilizat pentru a trata sau preveni anumite boli cauzate de viruși).
  + - alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, corticosteroizi, medicamente contra durerii (ca de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS), medicamente pentru tratarea cancerului, gutei sau artritei.
    - dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Tolucombi” și „Atenționări și precauții”).
* digoxină.

Tolucombi poate creşte efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potenţial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive.

Puteţi observa aceast lucru, ca de exemplu ameţeli, atunci când staţi în picioare. Trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră dacă este nevoie de modificarea dozei celuilalt medicament atunci când luaţi Tolucombi.

Efectul Tolucombi poate fi redus când luaţi AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen).

**Tolucombi împreună cu alimente și alcool**

Puteți lua Tolucombi cu sau fără alimente.

Evitați să consumați alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate produce o scădere mai mare a tensiunii arteriale și / sau crește riscul de a deveni amețit sau de a avea o senzație de leșin.

**Sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeţi că aţi putea fi (sau aţi putea rămâne) gravidă.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui în mod obişnuit să nu mai luaţi Tolucombi înainte de a rămâne sau de îndată ce aţi aflat că sunteţi gravidă şi să luaţi alt medicament în locul Tolucombi. Tolucombi nu este recomandat în timpul sarcinii şi nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau vă pregătiţi să alăptaţi. Tolucombi nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreţi să alăptaţi.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Unele persoane se simt ameţite sau obosite în cursul tratamentului cu Tolucombi. Dacă vă simţiţi ameţit și obosit, nu conduceţi vehicule sau nu folosiţi utilaje.

**Tolucombi conţine lactoză, sorbitol şi sodiu**

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, adresaţi-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg conține sorbitol 147,04 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală pe zi, la o greutate corporală de 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg și Tolucombi 80 mg/25 mg conțin sorbitol 294,08 mg în fiecare comprimat, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală pe zi, la o greutate corporală de 58,8 kg.

Pacienții cu greutate corporală de 58,8 kg sau mai puțin trebuie să ia în considerare faptul că sorbitolul este o sursă de fructoză și dacă medicul dumneavoastră v-a spus că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță la unele glucide sau dacă ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI), o tulburare genetică rară în care o persoană nu poate utiliza fructoza, adresaţi-vă medicului dumneavoastră înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați sau să primiți acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu".

**3. Cum să luaţi** **Tolucombi**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doza recomandată de Tolucombi este de un comprimat o dată pe zi. Încercaţi să luaţi comprimatul la aceeaşi oră în fiecare zi. Puteţi lua Tolucombi cu sau fără alimente. Comprimatele trebuiesc luate cu puţină apă sau o băutură nealcoolică. Este important să luaţi Tolucombi în fiecare zi, până când medicul dumneavoastră vă spune altfel.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcţionează bine, doza obişnuită nu trebuie să depăşească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi.

**Dacă luaţi mai mult Tolucombi decât trebuie**

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, puteți să prezentați simptome cum sunt tensiune arterială mică și bătăi rapide ale inimii. Au mai fost raportate bătăi lente ale inimii, amețeli, vărsături, scădere a funcției renale, inclusiv insuficiență renală. Din cauza componentei hidroclorotiazidă, se mai poate produce și o scădere semnificativă a tensiunii arteriale și concentrații scăzute de potasiu în sânge, manifestări care pot duce la greață, somnolență și crampe musculare și/sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu administrarea concomitentă de medicamente, cum sunt digitalice sau anumite medicamente antiaritmice. Luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau adresați-vă imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

**Dacă uitaţi să luaţi Tolucombi**

Dacă aţi uitat să luaţi o doză, nu vă îngrijoraţi. Luaţi doza imediat ce vă amintiţi şi apoi continuaţi ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-aţi luat doza, atunci luaţi doza normală în ziua următoare. ***Nu*** luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Unele reacţii adverse pot fi grave şi necesită asistenţă medicală imediată:**

Dacă manifestaţi oricare dintre următoarele simptome, luaţi imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis\* (uneori numit „otrăvirea sângelui”), este o infecţie gravă cu răspuns inflamator al întregului organism, inflamarea rapidă a pielii şi mucoaselor (angioedem) vezicule și descuamarea stratului superior al pielii (necroliză epidermică toxică); aceste reacţii adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori) sau cu frecvență necunoscută (necroliză epidermică toxică), dar sunt extrem de grave, iar pacienţii trebuie să nu mai ia acest medicament şi să contacteze imediat medicul lor.

Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluţie letală. În urma tratamentului cu telmisartan a fost observată o incidenţă crescută a sepsisului, care nu poate fi exclusă în cadrul tratamentului cu Tolucombi.

**Reacţii adverse posibile ale Tolucombi:**

Reacţiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

Ameţeală.

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Concentraţii sanguine scăzute ale potasiului, senzaţie de nelinişte, leşin (sincopă), senzaţie de furnicături, înţepături (parestezie), senzaţie de învârtire (vertij), bătăi rapide ale inimii (tahicardie), tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială scăzută, ameţeală la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), scurtarea respiraţiei (dispnee), diaree, senzaţie de uscăciune a gurii, flatulenţă, dureri de spate, spasme musculare, dureri musculare, disfuncţii erectile (incapacitatea de a obţine sau de a menţine o erecţie), dureri toracice, concentraţii sanguine crescute ale acidului uric.

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Inflamaţii ale plămânilor (bronşită), activarea sau agravarea lupusului eritematos sistemic (o afecţiune prin care sistemul imunitar propriu atacă organismul, şi determină dureri articulare, erupţii cutanate şi febră); iritaţii ale gâtului, inflamarea sinusurilor, senzaţie de tristeţe (depresie), dificultate de a adormi (insomnie), tulburări vizuale, dificultăţi în respiraţie, durere abdominală, constipaţie, balonare (dispepsie), stare de rău general (vărsături), inflamaţii ale stomacului (gastrită), funcţie hepatică anormală (pacienţii japonezi sunt mai predispuşi la manifestarea acestor reacţii adverse) înroşirea pielii (eritem), reacţii alergice cum ar fi mâncărimi sau erupţii cutanate tranzitorii, transpiraţie crescută, băşicuţe (urticarie), dureri articulare (artralgie) şi durere la nivelul extremităţilor, crampe musculare, afecţiuni asemănătoare gripei, durere, scăderea concentraţiilor de sodiu în sânge, concentraţie crescută în sânge a creatininei, a enzimelor hepatice sau a creatinfosfokinazei.

Reacţiile adverse raportate în urma tratamentului cu una dintre componentele individuale pot fi reacţii adverse potenţiale la administrarea de Tolucombi, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu

acest medicament.

**Telmisartan**

La pacienţii care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacţii adverse suplimentare:

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Infecţii ale căilor respiratorii superioare (de exemplu iritaţii ale gâtului, inflamarea sinusurilor, răceală comună), infecţii ale tractului urinar, scăderea numărului de celule roşii din sânge (anemie), creşterea concentraţiilor de potasiu în sânge, încetinirea ritmului bătăilor inimii (bradicardie), insuficienţă renală incluzând insuficienţă renală acută, slăbiciune, tuse.

Reacţiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), creşterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), reacţii alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacţii anafilactice, erupţie cutanată produsă de medicament), valori scăzute ale zahărului în sânge (la pacienţii cu diabet zaharat), simptome de stomac deranjat, eczemă (o boală a pielii), artroză, inflamaţii ale tendoanelor, hemoglobină scăzută (o proteină din sânge), somnolenţă.

Reacţii adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):

Cicatrizare progresivă a ţesutului pulmonar (boală pulmonară interstiţială)\*\*

\*Acest aspect poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

\*\*În timpul administrării de telmisartan au fost raportate cazuri de cicatrizare progresivă a ţesutului pulmonar. Cu toate acestea, nu s-a stabilit dacă telmisartanul a fost cauza.

**Hidroclorotiazidă**

La pacienţii care au luat numai hidroclorotiazidă, s-au raportat suplimentar următoarele reacţii adverse:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Senzație de rău (greață), scăderea nivelului de magneziu din sânge.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Reducerea numărului de plachete din sânge, care crește riscul de sângerare sau vânătăi (semne roșii purpurii în piele sau în alte țesuturi cauzate de sângerare), nivel ridicat de calciu din sânge, durere de cap.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

PH crescut (dezechilibru al raportului acidobazic din sânge) datorită nivelului scăzut de cloruri din sânge.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

Inflamaţii ale glandelor salivare, cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scăderea numărului (sau chiar absența) celulelor sanguine, inclusiv scăderea numărului de celule roşii şi albe, reacţii alergice grave (de exemplu hipersensibilitate, reacţii anafilactice), scăderea sau pierderea apetitului; nelinişte, confuzie uşoară, înceţoşarea sau îngălbenirea vederii scăderea vederii şi dureri oculare (semne posibile de acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau miopatie acută sau de glaucom acut cu unghi închis), inflamaţii ale vaselor de sânge (vasculită necrozantă), inflamaţii ale pancreasului, tulburări gastrice, îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter), sindrom asemănător lupusului (o stare care mimează o afecţiune denumită lupus eritematos, în care sistemul imunitar propriu atacă organismul); afecţiuni ale pielii cum ar fi inflamarea vaselor de sânge din piele, sensibilitate crescută la lumina solară, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră (semne posibile de eritem polimorf),, slăbiciune, inflamaţii ale rinichilor sau insuficienţă renală, prezenţa glucozei în urină (glicozurie), febră, dezechilibre electrolitice, concentraţii crescute ale colesterolului în sânge, scăderea volumului sanguin, concentraţii crescute ale glucozei în sânge/urină, dificultăți în controlul concentrațiilor de glucoză în sânge/urină la pacienți diagnosticați cu diabet zaharat sau ale grăsimilor în sânge.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Tolucombi**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare din punct de vedere al temperaturii.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Tolucombi**

* Substanţele active sunt telmisartanul şi hidroclorotiazida.

Fiecare comprimat conţine 40 mg telmisartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă.

Fiecare comprimat conţine 80 mg telmisartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă.

Fiecare comprimat conţine 80 mg telmisartan şi 25 mg hidroclorotiazidă.

- Celelalte componente sunt: hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, manitol, meglumină, povidonă (K30), oxid roşu de fer (E172) – doar în comprimatele de 40 mg/12,5 mg şi 80 mg/12,5 mg, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hidroxid de sodiu (E524), stearil fumarat de sodiu, sorbitol (E420) şi oxid galben de fer (E172) – doar în comprimatele de 80 mg/25 mg. Vezi pct. „*Tolucombi conţine lactoză, sorbitol şi sodiu*”.

**Cum arată Tolucombi şi conţinutul ambalajului**

*Tolucombi 40 mg/12,5 mg*: Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la aproape alb sau alb-roz pe una dintre feţe şi roz marmorat pe cealaltă faţă, cu dimensiuni de 15 mm x 7 mm.

*Tolucombi 80 mg/12,5 mg*: Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă, până la aproape alb sau alb-roz pe una dintre feţe şi roz marmorat pe cealaltă faţă, cu dimensiuni de 18 mm x 9 mm.

*Tolucombi 80 mg/25 mg*: Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la alb-gălbui pe una dintre feţe şi galben marmorat pe cealaltă faţă, cu dimensiuni de 18 mm x 9 mm.

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 şi 100 x 1 comprimat.

Blistere cu desicant, din OPA-Al-PE/Al: cutie cu 14 x 1 şi 98 x 1 comprimat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

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

**Fabricanţii**

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

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

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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.  Sími: + 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 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/