1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolucombi 80 mg/25 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Светлокафяво-жълти, пъстри, овални, двойноизпъкнали таблетки, с обозначение L3 от едната страна, с приблизителна дължина 17 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония

Комбинираният лекарствен продукт Tolucombi е с фиксирани дози (80 mg телмисартан/25 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg телмисартан/12,5 mg хидрохлоротиазид) или при възрастни, които са стабилизирани преди това с телмисартан и хидрохлоротиазид, приемани отделно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

- Tolucombi 80 mg/25 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на Tolucombi 80 mg/12,5 mg или при пациенти, които предварително са стабилизирани чрез самостоятелно използване на телмисартан и хидрохлоротиазид.

Tolucombi е също достъпен в дозови концентрации 40 mg/12,5 mg и 80 mg/12,5 mg.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане е минимален, но не

предполага нежелани ефекти върху бъбреците и не се счита за необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се периодично проследяване на бъбречните функции (вж. точка 4.4).
Поради наличието на компонента хидрохлоротиазид комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).
Телмисартан не се отделя от кръвта при хемофилтрация и не се диализира.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно чернодробно увреждане Tolucombi трябва да се прилага с повишено внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно. Комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tolucombi при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Употребата на Tolucombi при деца и юноши не е препоръчителна.

Начин на приложение

Таблетките Tolucombi са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се поглъщат цели с течност. Tolucombi може да се приема със или без храна.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт
Tolucombi трябва да се съхранява в запечатания блистер поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се извадят от блистера непосредствено преди приложение (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

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

Едновременната употреба на телмисартан/хидрохлоротиазид с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Освен това, телмисартан/хидрохлоротиазид трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения в чернодробната функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в тези случаи малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома. Няма клинични данни за използването на телмисартан/хидрохлоротиазид при пациенти с чернодробни нарушения.

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

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

Пациенти с тежък натриев дефицит и/или намален обем на циркулиращата кръв
Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния, особено тежък натриев дефицит и/или намален обем на циркулиращата кръв, трябва да бъдат коригирани преди приложение на Tolucombi.
При употреба на хидрохлоротиазид са наблюдавани изолирани случаи на хипонатриемия, придружена с неврологични симптоми (гадене, прогресивна дезориентация, апатия).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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

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

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

Метаболитни и ендокринни ефекти
Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това, при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти и терапия с телмисартан, може да настъпи хипогликемия. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарства, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

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

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

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

- Хиперкалиемия
В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на лекарствения продукт) към ангиотензин II (АТ1) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с телмисартан/хидрохлоротиазид , рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на солта, съдържащи калий трябва да бъдат внимателно прилагани по време на лечение с телмисартан/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).

- Хипохлоремична алкалоза
Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- Хиперкалциемия
Тиазидите могат да намалят излъчването на калций с урината и да доведат до преходни и леки увеличения на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм.

Преди да се проведе изследване на паратироидните функции трябва да се прекрати приема на тиазиди.

- Хипомагнезиемия

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

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Етнически различия

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

Исхемична болест на сърцето

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

Общи

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.

Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на терапията, ако се появи реакция на фоточувствителност в периода на лечение. Ако се счита за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Хороидален излив, късогледство и закритоъгълна глаукома

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

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащихидрохлоротиазид , трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на

експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на хидрохлоротиазид може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност
След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Tolucombi и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Интестинален ангиоедем
За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни блокери (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните блокери. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с телмисартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Лекарствени продукти, които водят до загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните й).
Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Йодни контрастни вещества
При дехидратация вследствие на приема на диуретици съществува повишен риск от остра функционална бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йодни контрастни вещества. Необходима е рехидратация преди приложението на йоден продукт.

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (например АСЕ инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий).
Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

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

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

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

Дигоксин
При едновременна употреба на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49 %) и на най-ниската (20 %) плазмена концентация на дигоксин. При започване, коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Други антихипертензивни лекарствени продукти
Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Противодиабетни лекарствени продукти (перорални и инсулин)
Може да се наложи коригиране на дозите на противодиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

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

Колестирамин и колестиполови смоли
При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на хидрохлоротиазидсе нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни средства
НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, СОХ -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните блокери.
При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде

проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC_{0-24} и Cmax на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (например норадреналин)
Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (например тубокурарин).
Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (например пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол).
Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да увеличи серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приемане на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли
Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или лекарствени продукти, задържащи калций в организма (например терапия с витамин D, е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

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

Амантидин
Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантидин.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат) Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресиращия им ефект.
Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.
Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан/хидрохлоротиазид при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо

повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни блокери, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни блокери. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

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

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

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

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

Фертилитет
Не са провеждани проучвания за ефектите върху фертилитета при хора с комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози или с отделните компоненти.
В предклинични проучвания не са нблюдавани ефекти на телмисатран и хидрохлоротиазид върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tolucombi може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. Понякога при прием на антихипертензивна терапия, като телмисартан/хидрохлоротиазид, могат да се появят замайване, синкоп или световъртеж.
Пациентите трябва да избягват извършването на потенциално опасни задачи, като шофиране или работа с машини, ако получат такива нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

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

Честотата и вида на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при употребата на телмисартан/ хидрохлоротиазид 80 mg/25 mg е била сравнима с тази при телмисартан/ хидрохлоротиазид 80 mg/12,5 mg. Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расова принадлежност на пациентите.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции
Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системо-органната класификация. При лечение с телмисартан/хидрохлоротиазид могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му съставки, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания.
Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Tolucombi, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на този продукт.

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

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

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (по MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания и постмаркетинговия опит

Системо-органен клас по MedDRA	**Нежелани реакции**	**Честота**		
		Телмисартан/ хидрохлоро-тиазид	**Телмисартан[a]**	**Хидрохлоротиазид**
Инфекции и инфестации	Сепсис, включително с летален изход		редки[2]	
	Бронхит	редки		
	Фарингит	редки		
	Синузит	редки		
	Инфекция на горните дихателни пътища		нечести	
	Инфекция на пикочните пътища		нечести	
	Цистит		нечести	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)			с неизвестна честота[2]
Нарушения на кръвта и лимфната	Анемия		нечести	
	Еозинофилия		редки	
	Тромбоцитопения		редки	редки

система	Тромбоцитопенична пурпура			редки
	Апластична анемия			с неизвестна честота
	Хемолитична анемия			много редки
	Костномозъчна недостатъчност			много редки
	Левкопения			много редки
	Агранулоцитоза			много редки
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция		редки	
	Свръхчувствителност		редки	много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	нечести		много чести
	Хиперурикемия	редки		чести
	Хипонатриемия	редки	редки	чести
	Хиперкалиемия		нечести	
	Хипогликемия (при пациенти с диабет)		редки	
	Хипомагнезиемия			чести
	Хиперкалциемия			редки
	Хипохлоремична алкалоза			много редки
	Понижен апетит			чести
	Хиперлипидемия			много чести
	Хипергликемия			редки
	Недостатъчен контрол на захарния диабет			редки
Психични нарушения	Безпокойство	нечести	редки	
	Депресия	редки	нечести	редки
	Безсъние	редки	нечести	
	Нарушения на съня	редки		редки
Нарушения на нервната система	Замайване	чести		редки
	Синкоп	нечести	нечести	
	Парестезия	нечести		редки
	Сънливост		редки	
	Главоболие			редки
Нарушения на очите	Нарушения на зрението	редки	редки	редки
	Замъглено виждане	редки		
	Остра закритоъгълна глаукома			с неизвестна честота
	Хороидален излив			с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	нечести	нечести	
Сърдечни нарушения	Тахикардия	нечести	редки	
	Аритмии	нечести		редки
	Брадикардия		нечести	
Съдови нарушения	Хипотония	нечести	нечести	
	Ортостатична хипотония	нечести	нечести	чести
	Некротизиращ васкулит			много редки

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	нечести	нечести	
	Респираторен дистрес	редки		много редки
	Пневмонит	редки		много редки
	Белодробен оток	редки		много редки
	Кашлица		нечести	
	Интерстициална белодробна болест		много редки[1,2]	
	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)			много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария	нечести	нечести	чести
	Сухота в устата	нечести	редки	
	Флатуленция	нечести	нечести	
	Коремна болка	редки	нечести	
	Запек	редки		редки
	Диспепсия	редки	нечести	
	Повръщане	редки	нечести	чести
	Гастрит	редки		
	Коремен дискомфорт		редки	редки
	Гадене			чести
	Панкреатит			много редки
Хепатобилиарни нарушения	Нарушена чернодробна функция/ чернодробно нарушение	редки[2]	редки[2]	
	Жълтеница			редки
	Холестаза			редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем (включително с летален изход)	редки	редки	
	Еритем	редки	редки	
	Пруритус	редки	нечести	
	Обрив	редки	нечести	чести
	Хиперхидроза	редки	нечести	
	Уртикария	редки	редки	чести
	Екзема		редки	
	Лекарствен обрив		редки	
	Токсичен кожен обрив		редки	
	Лупус-подобен синдром			много редки
	Реакция на фоточувствителност			редки
	Токсична епидермална некролиза			много редки
	Еритема мултиформе			с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната	Болки в гърба	нечести	нечести	
	Мускулни спазми (крампи в крака)	нечести	нечести	с неизвестна честота
	Миалгия	нечести	нечести	
	Артралгия	редки	редки	

тъкан	Болка в крайник (болка в крака)	редки	редки	
	Болки в сухожилията (тендинит-подобни симптоми)		редки	
	Системен лупус еритематодес	редки[1]		много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане		нечести	с неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност		нечести	нечести
	Глюкозурия			редки
Нарушения на възпроизводи-телната система и гърдата	Еректилна дисфункция	нечести		чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гръдния кош	нечести	нечести	
	Грипоподобно заболяване	редки	редки	
	Болка	редки		
	Астения (слабост)		нечести	с неизвестна честота
	Пирексия			с неизвестна честота
Изследвания	Повишена пикочна киселина в кръвта	нечести	редки	
	Повишен креатинин в кръвта	редки	нечести	
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	редки	редки	
	Повишени чернодробни ензими	редки	редки	
	Понижен хемоглобин		редки	

[1] На база на постмаркетинговия опит

[2] За допълнителна *информация* вижте подточките по-долу.

[a] Честотата на нежеланите реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква. Честотата на нежеланите реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4%), е сравнима с плацебо (43,9%) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-горе нежелани реакции отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония, или при пациенти на 50 или повече години с повишен риск от сърдечносъдови инциденти.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

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

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

Интестинален ангиоедем
Съобщени са случаи на интестинален ангиоедем след употреба на ангиотензин II рецепторни

блокери (вж. точка 4.4).

Немеланомен рак на кожата
Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и диуретици, АТС код: C09DA07

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

Механизъм на действие
Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер (тип АТ1). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в АТ1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо АТ1 рецептора. Телмисартан

се свързва селективно с АТ1 рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително АТ2 и други по-слабо характеризирани АТ-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медиираните нежелани лекарствени реакции.
При здрави хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху механизмите на реабсорбция на електролити в бъбречните тубули, като директно повишават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калиий в серума. Счита се, че едновременното приложение на телмисартан, блокирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, води до обратен ефект по отношение на загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2 часа, като пик на ефекта се наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа.

Фармакодинамични ефекти

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

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

В двойно-сляпо контролирано клинично изпитване (n=687 пациенти, оценени за ефикасност) при пациенти, които не се повлияват от лечението с комбинацията 80 mg/12,5 mg е наблюдавано постепенно увеличаване на ефекта на понижаване на кръвното налягане с 2,7/1,6 mm Hg (СКН/ДКН) при комбинацията 80 mg/25 mg спрямо продължително лечение с комбинацията 80 mg/12,5 mg (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво). В последващо клинично изпитване с комбинацията 80 mg/25 mg се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане (изразяващо се в общо понижаване с 11,5/9,9 mm Hg (СКН/ДКН)).

В обобщен анализ от две сходни 8-седмични двойно-слепи плацебо контролирани клинични изпитвания спрямо 160 mg/25 mg валсартан/хидрохлоротиазид (n=2 121 пациенти, оценени за ефикасност) е наблюдаван значимо по-голям ефект на понижаване на кръвното налягане с 2,2/1,2 mm Hg (СКН/ДКН) (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво) в

полза на комбинацията 80 mg/25 mg телмисартан/хидрохлоротиазид.

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

Клинична ефикасност и безопасност
Профилактика на сърдечносъдови инциденти
ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнява ефектите от приложението на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху резултатите по отношение на сърдечносъдовата система, при 25 620 пациенти на възраст ≥ 55 години, с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, увреждане на периферни артерии или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на прицелните органи (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от настъпване на сърдечносъдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани в една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg (n=8 542); рамиприл 10 mg (n=8 576) или комбинация от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n=8 502), последвано от проследяване със средна продължителност от 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл по отношение намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7%) и рамиприл (16,5%). Коефициентът на риск при телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% CI 0,93 –1,10; p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при марж от 1,13). Процентът на случаите на смърт по всяка причина е съответно 11,6% и 11,8% при пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна цел от сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% CI 0,90 –1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първична крайна цел в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), което изследва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

В проучването TRANSCEND са рандомизирани пациенти с непоносимост към ACE-I инхибитори, но иначе със сходни критерии за включване както в проучването ONTARGET в група, приемаща телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата продукта се прилагат в допълнение към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се установява статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо, с коефициент на риск 0,92 (95 % CI 0,81 –1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо по отношение на предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% CI 0,76 –1,00; p = 0,048). Няма данни за полза по отношение на намаляване на сърдечносъдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% CI 0,85 –1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато при терапия с телмисартан по-често се съобщава за случаи на хипотония.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не дава допълнителна полза спрямо

самостоятелната терапия с рамиприл или телмисартан. Сърдечносъдовата смъртност и смъртността по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинираното лечение. Освен това, има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в рамото с пациенти на комбинирано лечение. Поради тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. За по-подробна информация вижте „Профилактика на сърдечносъдови инциденти“ по-горе.
VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

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

Немеланомен рак на кожата
Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от

съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на хидрохлоротиазид (кумулативно ≥50 000 mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на хидрохлоротиазид: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/ хидрохлоротиазид, във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и телмисартан при здрави доброволци не променя фармакокинетиката на на нито едно от веществата.

Абсорбция
Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42 % и 58 %. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редукцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6 % при 40 mg доза и около 19 % при 160 mg доза. Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редукция в AUC да предизвика редукция в терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.
Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазидсе постигат в рамките на приблизително 1,0 – 3,0 часа след перорален прием на фиксираната дозова комбинация. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на хидрохлоротиазид, е около 60 %.

Разпределение
Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5 %), главно с албумин и алфа1 кисел глюкопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 l.
Хидрохлоротиазид се свързва в 64 % с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е 0,83±0,3 l/kg.

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

Елиминиране
Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ^{14}C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (> 97 %) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталния плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1 500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 20 часа.
Хидрохлоротиазид се екскретира изцяло непроменен с урината. Около 60 % от пероралната доза се елиминира непроменена до 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min.

Терминалният елиминационен полуживот е 10 – 15 часа.

Линейност/нелинейност
Телмисартан: фармакокинетиката на перорално приложения телмисартан с дози от 20 – 160 mg е нелинейна, като се наблюдава непропорционално повишение на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) с повишаване на дозата. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Фармакокинетика при специфични популации
Старческа възраст
Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти.

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

Бъбречно увреждане
При пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациенти с бъбречна недостатъчност телмисартан се свързва в голяма степен с плазмения протеин и не може да бъде отделен при диализа. При пациенти с бъбречно увреждане елиминационният полуживот не е променен. При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживота на елиминиране на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационния полуживот е около 34 часа.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са проведени допълнителни проучвания с комбинация с фиксирани дози 80 mg/25 mg.

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

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

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

Няма доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност на телмисартан при изпитвания in vitro и канцерогенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или канцерогенни ефекти при някои експериментални модели.
За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вж. точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон К30
Натриев хидроксид
Манитол
Микрокристална целулоза
Меглумин
Кроскармелоза натрий
Натриев стеарилфумарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Жълт железен оксид (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери (OPA/Al/PVC фолио//Al фолио) с 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 и 100 x 1 таблетка, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Tolucombi трябва да се съхранява в запечатания блистер поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се извадят от блистера непосредствено преди приложение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 13 март 2013 г.
Дата на последно подновяване: 8 януари 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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