BỘ Y TẾ
MINISTRY OF HEALTH
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
DRUG ADMINISTRATION OF VIETNAM
138A Giảng Võ - Hà Nội - Việt Nam
Tel: 84.4.37366483/38464413 - Fax: 84.438234758

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Independence - Freedom - Happiness

GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM
MARKETING AUTHORIZATION

Tên thuốc *Name of Drug:*	:	**Tolucombi 80mg/25mg Tablets**
Thành phần chính, hàm lượng *Active Ingredients, Strength:*	:	Telmisartan 80 mg; Hydrochlorothiazide 25 mg
Qui cách đóng gói, bào chế *Packing Size, Dosage form:*	:	Hộp 4 vỉ x 7 viên; Viên nén
Tiêu chuẩn chất lượng *Quality Specification:*	:	NSX
Hạn dùng *Shelf- life:*	:	24 tháng
Số giấy phép lưu hành sản phẩm (SĐK): *Marketing Authorization Number:*		**VN-22070-19**
Số quyết định *Approval Decision Number:*	:	437/QĐ-QLD Ngày cấp: 24/7/2019 *Date of Issuance:*
Hiệu lực của giấy phép lưu hành sản phẩm: có giá trị 05 năm kể từ ngày cấp *Expiration Date of this Marketing Authorization:*		
Tên cơ sở đăng ký *Name of Marketing Authorization Holder*	:	**Công ty cổ phần dược phẩm Tenamyd**
Địa chỉ *Address:*	:	Lô Y01 - 02A Đường Tân Thuận, KCN/KCX Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông, Quận 7, Tp. Hồ Chí Minh - Việt Nam
Tên cơ sở sản xuất *Name of Manufacturer:*	:	**KRKA, D.D., Novo Mesto**
Địa chỉ *Address:*	:	Smarjeska Cesta 6, 8501 Novo Mesto - Slovenia
Tên cơ sở đóng gói *Name of Assembler*	:	
Địa chỉ *Address.*	:	

Hà Nội, ngày 24 tháng 7 năm 2019
KT.CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
FOR GENERAL-DIRECTOR OF THE DRUG ADMINISTRATION OF VIETNAM
PHÓ CỤC TRƯỞNG
DEPUTY GENERAL-DIRECTOR

NGUYỄN TẤT ĐẠT

Ghi chú: *(Note)*
1- Giấy phép lưu hành sản phẩm này được cấp theo đúng hồ sơ đăng ký thuốc đã được Bộ Y tế phê duyệt.
This marketing authorization has been issued in accordance with the dossier approved by the Vietnam Ministry of Health.
2- Bất cứ sự thay đổi nào về nội dung của giấy phép phải được Cục Quản lý dược - Bộ Y tế xác nhận.
Any variations of the contents of the marketing authorization are required to be adopted by the Drug Administration of Vietnam.

844.37366483 | cqldvn@moh.gov.vn

TRA CỨU GIÁ THUỐC

TẤT CẢ | vn-22070-19 | TÌM KIẾM

ĐẶT LẠI

Tra cứu nâng cao

NGÀY KÊ KHAI	TRẠNG THÁI	VĂN BẢN KIẾN NGHỊ	TÊN THUỐC	TÊN HC	NĐ/HL	SỐ GPLH/GPNK	DẠNG BÀO CHẾ	QUY CÁCH ĐÓNG GÓI	ĐVT	GIÁ BÁN BUÔN DỰ KIẾN (VNĐ) (VAT)	GIÁ BÁN LẺ DỰ KIẾN (THEO ĐỀ XUẤT CỦA DOANH NGHIỆP) (VNĐ) (VAT)	
04/04/2024			Tolucombi 80mg/25mg Tablets	Telmisartan 80 mg; Hydrochlorothiazide 25 mg	80 mg, 25 mg	VN-22070-19	Viên nén	Hộp 4 vỉ x 7 viên	viên	17,000		KRKA, D.D., Novo Mesto
31/07/2019			TOLUCOMBI 80MG/25MG TABLETS	Telmisartan 80mg; Hydrochlorothiazide 25mg	80mg/25mg	VN-22070-19	Viên nén	Hộp 4 vỉ x 7 viên	viên	17,000		KRKA, D.D., Novo mesto, Sl

1 | 15 Bản ghi mỗi trang | Hiển thị từ 1 đến 2/2 bản ghi

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
(Bộ phận một cửa)
Số: 1224e/QLD-GT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Ngày 01 tháng 08 năm 2019

PHIẾU TIẾP NHẬN
HỒ SƠ KÊ KHAI/KÊ KHAI LẠI GIÁ THUỐC/THAY ĐỔI, BỔ SUNG THÔNG TIN

1. Cơ sở kê khai: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TENAMYD
Địa chỉ: Lô Y01-02A Tân Thuận, KCN/KCX Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông, Quận 7
Điện thoại: 02837700707

2. Loại kê khai giá:	**Lần đầu**	**Kê khai lại**
Thuốc nước ngoài khi nhập khẩu	x	
Thuốc sản xuất trong nước		
Thuốc đề nghị thay đổi/bổ sung thông tin		

3. Số văn bản kê khai/kê khai lại/thay đổi, bổ sung: 71/KKG/TNM

4. Thông tin thuốc kê khai, kê khai lại:

Tên thuốc	Số GPLH/GPNK	Nồng độ, Hàm lượng	Quy cách đóng gói	Cơ sở sản xuất - Nước sản xuất
TOLUCOMBI 80MG/25MG TABLETS	VN-22070	80mg/25mg	Hộp 4 vỉ x 7 viên	KRKA, D.D., Novo mesto, Slovenia - Slovenia

5. Danh mục hồ sơ:

Bảng kê khai/kê khai lại giá thuốc/Văn bản đề nghị thay đổi, bổ sung thông tin [x]

Tài liệu khác (Ghi rõ):

Ghi chú:
- Phiếu tiếp nhận này chỉ có giá trị xác nhận cơ sở đã tiến hành thủ tục kê khai giá thuốc theo quy định tại Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12/11/2018
- Giá thuốc kê khai, kê khai lại và thông tin thay đổi, bổ sung sẽ được công bố trên trang thông tin điện tử của Bộ Y tế theo quy định.

NGƯỜI NHẬN HỒ SƠ

Trương Bích Anh

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TENAMYD
****
Số: 71/KKG/TNM
V/v bảng kê khai giá thuốc nước ngoài nhập khẩu vào Việt Nam

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
****

Hồ Chí Minh, ngày 30 tháng 07 năm 2019.

BẢNG KÊ KHAI GIÁ THUỐC NƯỚC NGOÀI NHẬP KHẨU VÀO VIỆT NAM

Kính gửi: Bộ Y Tế - Cục Quản Lý Dược

Tên thuốc, dạng bào chế, quy cách đóng gói	Hoạt chất	Nồng độ/ hàm lượng	Nước sản xuất	Số giấy đăng ký lưu hành/Giấy phép nhập khẩu	Đơn vị tính	Giá nhập khẩu thực tế (CIF)	Giá bán buôn dự kiến	Giá bán lẻ dự kiến (Nếu có)
TOLUCOMBI 80MG/25MG TABLETS *Hộp/04vỉ x 07viên, viên nén*	Telmisartan 80mg; Hydrochlorothiazide 25mg	80mg/25mg	Slovenia	VN-22070-19	Viên	0.5536	**17,000**	

1. Các tài liệu khác kèm theo (nếu có): Bảng thuyết minh về cơ cấu giá.
2. Đối với thuốc chưa có thuốc cùng hoạt chất, nồng độ, hàm lượng, dạng bào chế trên thị trường Việt Nam, đề nghị cung cấp thông tin về giá nhập khẩu, giá bán buôn tại nước sở tại và tại các nước ASEAN trong trường hợp có bán tại các nước này. Trường hợp không bán tại các nước này ghi rõ thông tin "Thuốc không bán tại các nước ASEAN"

Cơ sở cam kết và chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính chính xác của các thông tin đã kê khai.

Ghi chú:

- Tỷ giá ngoại tệ: 23,260 VND/1USD ngày 30/07/2019 (theo tỷ giá bán ra của Vietcombank)
- Giá nhập khẩu tính theo ngoại tệ và ghi rõ tỷ giá áp dụng.
- Giá bán buôn dự kiến và giá bán lẻ dự kiến đã bao gồm thuế giá trị gia tăng và tính theo VND.
- Đơn vị tính: Tính theo quy cách đóng gói nhỏ nhất.

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TENAMYD
TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TENAMYD

BÙI TƯỜNG NHẬT

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
(Bộ phận một cửa)
Số: 3522e/QLD-GT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Ngày 04 tháng 04 năm 2024

PHIẾU TIẾP NHẬN
HỒ SƠ KÊ KHAI/KÊ KHAI LẠI GIÁ THUỐC/THAY ĐỔI, BỔ SUNG THÔNG TIN

1. Cơ sở kê khai: Công ty cổ phần dược Medipharco
Địa chỉ: 08 Nguyễn Trường Tộ, Phường Phước Vĩnh, Thành phố Huế, Tỉnh Thừa Thiên Huế
Điện thoại: 0234 3832814

2. Loại kê khai giá:	**Lần đầu**	**Kê khai lại**
Thuốc nước ngoài khi nhập khẩu	x	
Thuốc sản xuất trong nước		
Thuốc đề nghị thay đổi/bổ sung thông tin		

3. Số văn bản kê khai/kê khai lại/thay đổi, bổ sung: 08/KKG/2024/MPC/NK

4. Thông tin thuốc kê khai, kê khai lại:

Tên thuốc	Số GPLH/GPNK	Nồng độ, Hàm lượng	Quy cách đóng gói	Cơ sở sản xuất - Nước sản xuất
Tolucombi 80mg/25mg Tablets	VN-22070-19	80 mg, 25 mg	Hộp 4 vỉ x 7 viên	KRKA, D.D., Novo Mesto - Slovenia

5. Danh mục hồ sơ:

Bảng kê khai/kê khai lại giá thuốc/Văn bản đề nghị thay đổi, bổ sung thông tin [x]
Tài liệu khác (Ghi rõ):
- Giá mua tại cửa khẩu Việt Nam (giá CIF) [x]
- GIấy phép lưu hành sản phẩm [x]
- LOA [x]

Ghi chú:
- Phiếu tiếp nhận này chỉ có giá trị xác nhận cơ sở đã tiến hành thủ tục kê khai giá thuốc theo quy định tại Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12/11/2018
- Giá thuốc kê khai, kê khai lại và thông tin thay đổi, bổ sung sẽ được công bố trên trang thông tin điện tử của Bộ Y tế theo quy định.

NGƯỜI NHẬN HỒ SƠ

Đặng Anh Tú

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO

Số: 08/KKG/2024/MPC/NK

V/v bảng kê khai giá thuốc nước ngoài nhập khẩu vào Việt Nam

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Thừa Thiên Huế, ngày 29 tháng 03 năm 2024

BẢNG KÊ KHAI GIÁ THUỐC NƯỚC NGOÀI NHẬP KHẨU VÀO VIỆT NAM

Kính gửi: Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

STT	Tên thuốc, dạng bào chế, quy cách đóng gói	Hoạt chất	NĐ/ HL	Nước sản xuất	Số giấy ĐKLH/GPNK	Đơn vị tính	Giá NK thực tế (CIF)	Giá bán buôn dự kiến (VNĐ)	Giá bán lẻ dự kiến (VNĐ) (Nếu có)
1	Tolucombi 80mg/25mg Tablets, Viên nén, Hộp 4 vỉ x 7 viên	Telmisartan 80 mg; Hydrochlorothiazide 25 mg	80 mg, 25 mg	Slovenia	VN-22070-19	viên	0,4114 USD	17.000	

Các tài liệu khác kèm theo (nếu có):

- Giá mua tại cửa khẩu Việt Nam (giá CIF)
- GIấy phép lưu hành sản phẩm
- LOA

Đối với thuốc chưa có thuốc cùng hoạt chất, nồng độ, hàm lượng, dạng bào chế trên thị trường Việt Nam, đề nghị cung cấp thông tin về giá nhập khẩu, giá bán buôn tại nước sở tại và tại các nước ASEAN trong trường hợp có bán tại các nước này. Trường hợp không bán tại các nước này ghi rõ thông tin "Thuốc không bán tại các nước ASEAN"

Cơ sở cam kết và chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính chính xác của các thông tin đã kê khai.

Ghi chú:

- Tỷ giá ngoại tệ: 24970 đồng/1USD ngày 28/03/2024
- Giá nhập khẩu tính theo ngoại tệ và ghi rõ tỷ giá áp dụng.
- Giá bán buôn dự kiến và giá bán lẻ dự kiến đã bao gồm thuế giá trị gia tăng và tính theo VNĐ.
- Đơn vị tính: Tính theo quy cách đóng gói nhỏ nhất.

Đại diện cơ sở nhập khẩu

TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO

HOÀNG NGỌC HOÀI PHONG

Đã ký số bởi: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO
Mã số thuế: 3300101406
Mã số thuế: 29/03/2024 15:43:30

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Thừa Thiên Huế, ngày 29 tháng 03 năm 2024

BẢNG THUYẾT MINH VỀ CƠ CẤU GIÁ

(Đối với thuốc nhập khẩu)

Tên thuốc, Số giấy đăng ký lưu hành/Giấy phép nhập khẩu: Tolucombi 80mg/25mg Tablets, VN-22070-19
Hoạt chất, nồng độ hoặc hàm lượng: Telmisartan 80 mg; Hydrochlorothiazide 25 mg, 80 mg, 25 mg
Dạng bào chế, quy cách đóng gói: Viên nén, Hộp 4 vỉ x 7 viên
Tên cơ sở sản xuất, nước sản xuất: KRKA, D.D., Novo Mesto,Slovenia

I. BẢNG TỔNG HỢP TÍNH GIÁ VỐN, GIÁ BÁN THUỐC NHẬP KHẨU CHO MỘT ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT

STT	Khoản mục chi phí	Đơn vị tính	Thành tiền (VNĐ)	Ghi chú
A	Sản lượng nhập khẩu	viên	17.000	Số lượng viên theo Hợp đồng số 0125-23/SRS/MDP ngày 14/12/2023
B	Giá vốn nhập khẩu			
1	Giá mua tại cửa khẩu Việt Nam (giá CIF)	viên	10.273,37	24.970VNĐ theo tỷ giá ngày 28/03/2024.
2	Thuế nhập khẩu	viên		
3	Thuế tiêu thụ đặc biệt (nếu có)	viên		
4	Các khoản thuế, phí khác (nếu có)	viên		
5	Các khoản chi bằng tiền khác theo quy định (nếu có)	viên	205,47	
C	Chi phí chung			
6	Chi phí tài chính (nếu có)	viên	1.360	
7	Chi phí bán hàng	viên	1.700	
8	Chi phí quản lý	viên	680	
D	Tổng chi phí		14.218,84	
Đ	Giá thành toàn bộ 01 (một) đơn vị đóng gói nhỏ nhất	viên	14.218,84	
E	Lợi nhuận dự kiến	viên	1.971,64	
G	Thuế giá trị gia tăng, thuế khác (nếu có) theo quy định	viên	809,52	
H	Giá bán dự kiến	viên	17.000	

II. GIẢI TRÌNH CHI TIẾT CÁC KHOẢN MỤC CHI PHÍ CHO MỘT ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT (kèm theo các tài liệu liên quan để chứng minh)

1. Giá mua tại cửa khẩu Việt Nam (giá CIF)
2. Thuế nhập khẩu
3. Thuế tiêu thụ đặc biệt (nếu có)
4. Các khoản thuế, phí khác (nếu có)
5. Các khoản chi bằng tiền khác theo quy định (nếu có)
6. Chi phí tài chính (nếu có)
7. Chi phí bán hàng
8. Chi phí quản lý
9. Giá thành toàn bộ 01 (một) đơn vị sản phẩm
10. Lợi nhuận dự kiến
11. Thuế giá trị gia tăng, thuế khác (nếu có) theo quy định
12. Giá bán dự kiến
13. Điều kiện giao hàng/ bán hàng

III. BẢNG SO SÁNH MỨC GIÁ ĐỀ NGHỊ VỚI MỨC GIÁ THUỐC TƯƠNG TỰ Ở THỊ TRƯỜNG TRONG NƯỚC VÀ THỊ TRƯỜNG MỘT SỐ NƯỚC TRONG KHU VỰC

STT	Tên thuốc	Hoạt chất	Nồng độ/ hàm lượng	Dạng bào chế	Quốc gia	Đơn vị tính	Giá bán NT	Đơn vị tiền tệ	Giá bán(VNĐ)
1	TOLUCOMBI 80MG/25MG TABLETS	Telmisartan 80mg; Hydrochlorothiazide 25mg	80mg/25mg	Viên nén	Slovenia	viên	17.000	VND	17.000

Đại diện cơ sở nhập khẩu

TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO

HOÀNG NGỌC HOÀI PHONG

Tờ hướng dẫn sử dụng

R,

TOLUCOMBI 40 MG/12.5 MG TABLETS
TOLUCOMBI 80 MG/12.5 MG TABLETS
TOLUCOMBI 80 MG/25 MG TABLETS
Telmisartan/Hydrochlorothiazide

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng .
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Thành phần: Mỗi viên nén chứa :
Dược chất:
Tolucombi 40 mg/12.5 mg tablets: 40 mg telmisartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide.
Tolucombi 80 mg/12.5 mg tablets: 80 mg telmisartan và 12,5 mg hydrochlorothiazide.
Tolucombi 80 mg/25 mg tablets: 80 mg telmisartan và 25 mg hydrochlorothiazide.
Tá dược: Meglumine, natri hydroxide, povidone K30, lactose monohydrate, sorbitol, magnesium stearate , mannitol, mannitol DC, ferric oxide yellow (E172)/ferric oxide red (E172), hydroxypropylcellulose, colloidal silica anhydrous, natri stearyl fumarate.
Dạng bào chế: Viên nén.
Chỉ định:
Điều trị tăng huyết áp vô căn.
Tolucombi với liều kết hợp được chỉ định ở người trưởng thành không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp nếu chỉ dùng telmisartan.
Cách dùng, liều dùng:
Cách dùng:
Tolucombi uống mỗi ngày 1 viên với nước, có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.
Liều dùng:
Tolucombi được chỉ định ở người trưởng thành không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp nếu chỉ dùng telmisartan. Dùng liều đơn trị liệu đối với mỗi thành phần được khuyến cáo trước khi dùng liều kết hợp cố định. Khi thích hợp, thay đổi trực tiếp thành liều kết hợp có thể được cân nhắc.
- Tolucombi nên được dùng một lần/ngày trên bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp khi telmisartan đơn lẻ.
Những trường hợp đặc biệt:
Bệnh nhân suy thận: Nên theo dõi định kỳ chức năng thận.
Bệnh nhân suy gan: Trên bệnh nhân suy gan vừa và nhẹ, liều lượng không nên vượt quá Tolucombi 40/12,5mg /ngày. Tolucombi không được chỉ định cho bệnh nhân suy gan nặng. Các thuốc nhóm thiazide nên thận trọng dùng cho bệnh nhân suy chức năng gan.
Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều .
Trẻ em và thanh thiếu niên: Độ an toàn và hiệu quả của Tolucombi chưa được xác định trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.
Chống chỉ định:
- Nhạy cảm với hoạt chất chính hoặc với các tá dược.
- Nhạy cảm với dẫn xuất sulphonamide (hydrochlorothiazide là dẫn xuất của sulphonamide).
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.
- Rối loạn gây ứ mật và tắc nghẽn đường mật .
- Suy gan nặng .
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).
- Hạ kali huyết, tăng calci huyết không đáp ứng với điều trị .
- Phối hợp thuốc với aliskiren.
- Bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy giảm chức năng thận GFR<60ml phút/1,73 m2.
Cảnh báo và thận trọng:
Thai kỳ:
Không nên bắt đầu điều trị với các chất đối kháng thụ thể Angiotensin II trong suốt thời kỳ mang thai. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn thuốc được chứng minh sử dụng trong thai kỳ trừ phi việc tiếp tục sử dụng các chất đối kháng thụ thể Angiotensin II được cân nhắc là thật sự cần thiết. Khi phụ nữ được chẩn đoán là mang thai, ngay lập tức dừng điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II và nếu cần thiết nên bắt đầu với một trị liệu thay thế.
Suy gan:
Không dùng Tolucombi cho bệnh nhân bị rối loạn ứ mật, tắc nghẽn đường mật hoặc suy gan nặng vì telmisartan phần lớn được đào thải qua mật. Có thể thấy độ thanh thải telmisartan qua gan giảm ở những bệnh nhân này.
Tolucombi nên được dùng với sự thận trọng trên bệnh nhân suy chức năng gan hoặc bệnh gan đang tiến triển, vì chỉ có những thay đổi nhỏ cân bằng nước và điện giải cũng có thể dẫn đến hôn mê gan. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng đối với Tolucombi trên bệnh nhân suy gan.
Tăng huyết áp do động mạch thận:
Có khả năng làm tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân có hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đến quả thận duy nhất đang còn chức năng được điều trị với các thuốc gây ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone.
Suy thận và ghép thận:
Không dùng Tolucombi trên bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút). Chưa có kinh nghiệm về việc dùng Tolucombi trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc với bệnh nhân mới ghép thận. Kinh nghiệm với Tolucombi còn ít trên bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa, vì thế việc theo dõi nồng độ kali, creatinin và acid uric huyết thanh định kỳ được khuyến cáo. Chứng tăng nitơ huyết liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazide có thể xảy ra trên bệnh nhân suy chức năng thận.
Giảm thể tích nội mạch:
Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau liều thuốc đầu tiên, có thể xảy ra trên bệnh nhân bị mất thể tích và/hoặc mất natri do liệu pháp lợi tiểu quá mạnh, kiêng muối quá nghiêm ngặt, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Những tình trạng như vậy nên được khắc phục trước khi cho dùng Tolucombi.
Phong bế kép hệ renin-angiotesin-aldosterone:
Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp đột ngột, tăng kali máu, suy thận chức năng (bao gồm suy thận cấp). Do đó phong bế kép hệ RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo.
Nếu phong bế kép là cần thiết, cần phải có sự theo dõi chặt chẽ và thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.
Thuốc ức chế men chuyển ACE và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II không được sử dụng kết hợp đối với bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường.
Những tình trạng khác có sự kích thích hệ renin-angiotensin-aldosterone:
Trên những bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc phần lớn vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc có bệnh thận cơ bản, kể cả hẹp động mạch thận), thì việc điều trị với các thuốc khác gây ảnh hưởng tới hệ renin-angiotensin-aldosterone có liên quan đến hạ huyết áp cấp, tăng urê huyết, thiểu niệu hoặc hiếm khi gây suy thận cấp.
Tăng aldosterone nguyên phát:
Bệnh nhân có tăng aldosterone nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp thông qua tác dụng ức chế hệ renin-angiotesin. Vì thế không khuyến cáo sử dụng Tolucombi .
Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn:
Cũng như đối với các thuốc gây giãn mạch khác, cần lưu ý đặc biệt đến bệnh nhân hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.
Các tác dụng chuyển hoá và nội tiết:
Liệu pháp thiazide có thể làm giảm dung nạp glucose. Trên bệnh nhân đái tháo đường có thể cần điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết đường uống. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở thành thực thể trong quá trình điều trị bằng thiazide.
Tăng nồng độ cholesterol và triglicerid có liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazide, tuy nhiên rất ít hoặc hầu như chưa có tác dụng như vậy được báo cáo với liều 12,5 mg chứa trong Tolucombi .
Tăng urê huyết có thể xảy ra hoặc bệnh gút có thể xuất hiện trên một vài bệnh nhân đang dùng liệu pháp thiazide.
Cân bằng điện giải:
Đối với bất kỳ bệnh nhân nào dùng liệu pháp thiazide, việc kiểm tra định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh phải được thực hiện theo những khoảng thời gian thích hợp.
Các thuốc thiazide, bao gồm cả hydrochlorothiazide, có thể gây mất cân bằng nước và điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm do hạ clo huyết). Những dấu hiệu cảnh báo mất cân bằng nước điện giải là khô miệng, khát, yếu, ngủ lịm, buồn ngủ, không yên, đau cơ hoặc vọp bẻ, yếu cơ, giảm huyết áp, thiểu niệu, tim nhịp nhanh và những rối loạn đường tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn mửa.
Mặc dù hạ kali huyết có thể xuất hiện khi dùng các thuốc lợi tiểu thiazide, việc điều trị đồng thời với telmisartan có thể làm giảm khả năng hạ kali huyết do thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali huyết sẽ cao nhất trên bệnh nhân xơ gan, trên bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu nhanh, trên bệnh nhân đang bù chưa đủ các chất điện giải qua đường uống và trên bệnh nhân điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH. Ngược lại, do cơ chế đối kháng của các thụ thể angiotensin II (AT1) bởi thành phần telmisartan của Tolucombi, tình trạng tăng kali huyết có thể xảy ra. Mặc dù sự tăng kali huyết một cách đáng kể trên lâm sàng chưa được ghi nhận với Tolucombi , các yếu tố nguy cơ dẫn đến tăng kali huyết bao gồm suy thận và/hoặc suy tim và đái tháo đường.
Các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc các muối có chứa kali nên được phối hợp dùng một cách thận trọng với Tolucombi.
Không có bằng chứng là Tolucombi sẽ làm giảm hoặc ngăn ngừa hạ natri huyết do thuốc lợi tiểu. Sự thiếu hụt Clo thường nhẹ và thường không cần điều trị.
Các thiazide có thể làm giảm đào thải calci qua đường niệu và gây tăng nhẹ, tạm thời calci huyết thanh trong điều kiện không có rối loạn chuyển hóa calci nào khác. Tăng calci huyết đáng kể có thể là bằng chứng của chứng cường tuyến cận giáp ẩn. Các thiazide nên được ngừng sử dụng trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.
Các thiazide đã cho thấy làm tăng đào thải magnesi qua đường tiểu, có thể dẫn đến hạ magnesi huyết.
Sorbitol và Lactose Monohydrate :
Thuốc có chứa lactose monohydrate và sorbitol. Những bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp bất dung nạp fructose và/ hoặc bệnh lý di truyền hiếm gặp bất dung nạp glucose- galactose không nên sử dụng thuốc này.
Sự khác biệt về chủng tộc
Giống như tất cả các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, telmisartan hiệu quả kém hơn đối với bệnh nhân châu phi. Do trong cơ thể người cao huyết áp da đen có lượng renin thấp hơn.
Những chú ý khác:
Cũng như bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào khác, hạ huyết áp quá mức trên những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.
Toàn thân:
Những phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazide có thể xảy ra trên bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng có nhiều khả năng xảy ra hơn đối với bệnh nhân có tiền sử như vậy. Tình trạng trầm trọng lên hoặc kích hoạt của bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã từng được báo cáo đối với việc dùng các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide.
Các trường hợp phản ứng với ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu một phản ứng với ánh sáng xảy ra trong điều trị, nên ngưng điều trị. Nếu điều trị lại là cần thiết, khuyến cáo bảo vệ khỏi ánh sáng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.
Cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng:
Hydrochlorothiazide là sulfonamide có thể gây ra phản ứng riêng, dẫn đến cận thị cấp tính thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của giảm thị lực hoặc đau mắt và điển hình trong vòng vài giờ đến vài tuần từ khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Ngưng hydrochlorothiazide càng nhanh càng tốt. Phương pháp điều trị y tế hoặc phẫu thuật ngay có thể được cân nhắc ngay nếu áp lực nội nhãn cầu vẫn không kiểm soát được. Những yếu tố nguy cơ làm phát triển bệnh tăng nhãn áp góc hẹp cấp tính dẫn đến lịch sử dị ứng sulfonamide hoặc penicillin.
Phụ nữ có thai và cho con bú:
Thời kỳ mang thai
Không sử dụng các chất ức chế thụ thể angiotensin II trong suốt thời kỳ mang thai.
Không có các dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng Tolucombi ở phụ nữ mang thai, nhưng cho thấy các ảnh hưởng gây độc thai nghén.
Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với các chất ức chế thụ thể angiotensin II trong suốt quý đầu của thai kì không được kết luận; tuy nhiên gia tăng nguy cơ không thể loại trừ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ của đối kháng thụ thể angiotensin II, rủi ro tương tự có thể tồn tại trong nhóm thuốc này. Phụ nữ có dự định mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được chứng minh sử dụng trong thai kỳ trừ phi việc tiếp tục sử dụng các chất đối kháng thụ thể Angiotensin II được cân nhắc là thật sự cần thiết. Khi được chẩn đoán mang thai, nên dừng điều trị thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức, và nếu thích hợp, liệu pháp điều trị thay thế nên được bắt đầu.
Đã biết sử dụng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối gây độc cho thai nhi ở người (suy giảm chức năng thận, thiểu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, huyết áp thấp, tăng kali huyết).
Đã xuất hiện ảnh hưởng từ ba tháng giữa của thai kỳ khi sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II, khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh của những bà mẹ điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi việc huyết áp thấp một cách chặt chẽ.
Các thiazide qua được hàng rào nhau thai và xuất hiện trong mẫu dây rốn. Thuốc có thể gây rối loạn điện giải ở bào thai và các phản ứng khác đã gặp trên người lớn. Các trường hợp giảm tiểu cầu sơ sinh, vàng da thai nhi hoặc sơ sinh đã được báo cáo đối với việc điều trị bằng thiazide trong thời kỳ thai nghén.
Hydrochlorothiazide dùng hạn chế trong suốt thai kì, đặc biệt trong quý đầu tiên. Thiếu những nghiên cứu trên động vật. Hydrochlorothiazide qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế được lý của hydrochlorothiazide trong suốt quý hai và quý ba của thai kì có thể làm giảm tưới máu qua nhau nhi dẫn đến vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.
Hydrochlorothiazide không nên được sử dụng cho phụ nữ trong thai kì, cao huyết áp trong thai kì vì nguy cơ làm giảm thể tích huyết tương và giảm truyền máu cho thai nhi, không có lợi cho chứng bệnh này.
Hydrochlorothiazide không được sử dụng để điều trị cao huyết áp vô căn ở phụ nữ mang thai ngoại trừ những trường hợp hiếm là những điều trị khác không thể dùng.
Thời kỳ cho con bú
Không có thông tin liên quan về sử dụng Tolucombi trong thời gian cho con bú. Tolucombi không được khuyến cáo và thay thế điều trị với liệu pháp tốt hơn được thiết lập cho bệnh nhân đang cho con bú, đặc biệt là đang nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.
Hydrochlorothiazide bài tiết lượng nhỏ vào sữa mẹ. Thiazide liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể hạn chế bài tiết sữa. Sử dụng Tolucombi trong thời gian cho con bú là không được khuyến cáo. Nếu sử dụng Tolucombi trong thời gian cho con bú thì nên hạ thấp liều đến mức có thể.
Khả năng sinh sản
Chưa thực hiện các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên người.
Trong các nghiên cứu liên quan đến khả năng sinh sản trên động vật với Tolucombi trên khả năng sinh sản ở cả nam giới và nữ giới.
Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:
Chưa có nghiên cứu nào về tác dụng của thuốc đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc nên lưu ý rằng cảm giác choáng váng hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi đang điều trị chống tăng huyết áp.
Tương tác, tương kỵ của thuốc:
Lithium: Tình trạng tăng nồng độ lithium huyết thanh và độc tính của lithium có thể phục hồi đã được báo cáo trong quá trình dùng đồng thời lithium với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Một số trường hợp cũng đã được báo cáo khi dùng chung với chất đối kháng thụ thể angiotensin II kể cả telmisartan. Hơn nữa, tốc độ thanh thải qua thận của lithium bị giảm do các thiazide do đó nguy cơ ngộ độc lithium có thể tăng khi dùng Tolucombi. Lithium và Tolucombi chỉ nên dùng đồng thời dưới sự giám sát về y tế và cần theo dõi nồng độ lithium huyết thanh trong quá trình dùng đồng thời.
Các thuốc khác làm giảm nồng độ kali và hạ kali huyết: (ví dụ thuốc lợi tiểu làm mất kali, thuốc nhuận tràng, corticosteroids, ACTH (thốc môn adrenocorticotropic), amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium, salicylic acid và dẫn xuất).
Nếu những thuốc này được kê đơn cùng với Tolucombi, cần theo dõi nồng độ kali huyết tương. Dựa trên kinh nghiệm dùng các loại thuốc khác có tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin, việc dùng đồng thời các thuốc ở trên có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh, vì thế không được khuyến cáo.
Những thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết: Việc theo dõi định kỳ kali huyết thanh được khuyến cáo khi Tolucombi được dùng với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn cân bằng kali huyết thanh (ví dụ digitalis glycosides, các thuốc chống loạn nhịp) và các thuốc được biết là có khả năng gây xoắn đỉnh "torsades de pointes" (bao gồm thuốc chống loạn nhịp), hạ kali máu là yếu tố dẫn đến xoắn đỉnh.
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (ví dụ quinidine, hydroquinidine, disopyramide) .
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Thuốc an thần (ví dụ thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol) .
- Khác (ví dụ bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine IV.) .
Glycosidlim: Hạ kali và magnesi huyết do thiazide tạo điều kiện thuận lợi cho xuất hiện loạn nhịp tim do digitalis.
Digoxin: khi telmisartan dùng đồng thời với digoxin, thấy tăng trung bình của nồng độ đỉnh là (49%) và nồng độ đáy (20%), việc theo dõi digoxin huyết tương nên được xem xét. Khi bắt đầu điều chỉnh, và ngưng telmisartan, nên giám sát nồng độ digoxin để duy trì nồng độ trong khoảng điều trị.
Thuốc hạ áp khác: Telmisartan có thể tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc hạ áp khác.
Dữ liệu lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotesin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tần số tăng nguy cơ hạ huyết áp đột ngột, tăng kali máu, suy thận chức năng (bao gồm suy thận cấp) cao hơn so với việc sử dụng đơn hệ RAAS.
Thuốc trị đái tháo đường (thuốc uống và insulin): điều chỉnh liều của thuốc trị đái tháo đường có thể được yêu cầu.
Metformin: Metformin được sử dụng với khuyến cáo: nguy cơ nhiễm toan acid lactic gây ra bởi giảm chức năng thận có thể liên quan đến hydrochlorothiazide.
Các loại nhựa cholestyramine và colestipol: sự hấp thu hydrochlorothiazide có thể bị giảm khi có mặt các loại nhựa trao đổi anion.
Các thuốc kháng viêm không steroid: NSAIDs (ví dụ aicd acetylsalicylic với phác độ điều trị chống viêm, ức chế COX-2 và NSAIDs không chuyên biệt có thể giảm lợi tiểu, natri niệu và hạ huyết áp của các thuốc lợi tiểu thiazide và tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở một vài bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (ví dụ bệnh nhân bị mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bị tổn thương), dùng kết hợp đối kháng thụ thể angiotensin II và tác nhân ức chế cyclo-oxygenase có thể dẫn đến suy giảm hơn nữa chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, thường hồi phục. Do đó sự kết hợp nên được dùng thận trọng, đặc biệt là người già. Bệnh nhân được cung cấp nước đầy đủ và cần nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị kết hợp và định kì sau đó.
Trong một nghiên cứu dùng kết hợp telmisartan và ramipril dẫn tới tăng 2,5 lần AUC_{0-24} và C_{max} của ramipril và ramiprilat. Chưa biết được liên quan lâm sàng của quan sát này.
Các amine làm tăng huyết áp (ví dụ noradrenaline): tác dụng của các amine làm tăng huyết áp có thể bị giảm.
Các thuốc giãn cơ xương không khử cực (ví dụ tubocurarine): tác dụng của các thuốc này có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazide.
Thuốc điều trị gút (ví dụ probenecid, sulfinpyrazone and allopurinol): việc điều chỉnh liều các thuốc hạ acid uric có thể cần thiết vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Dùng đồng thời với thiazide có thể làm tăng nguy cơ các phản ứng dị ứng với allopurinol.
Các muối calci: các thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh do bị giảm đào thải. Nếu phải bổ sung calci thì nồng độ calci huyết thanh nên được theo dõi và liều calci cần được điều chỉnh cho phù hợp.
Thuốc chẹn beta và diazoxide: tác dụng tăng đường huyết của thuốc chẹn beta và diazoxide có thể tăng bởi thiazide.
Thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropine, biperiden) có thể tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazide bởi giảm nhu động ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày.
Amantadine: Thiazide có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ gây ra bởi amantadine.
Thuốc gây độc tế bào (ví dụ cyclophosphamide, methotrexate): Thiazide có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của những sản phẩm gây độc tế bào và ảnh hưởng đến tác dụng ức chế tủy của chúng.
Dựa trên đặc tính dược lý nó có thể được dự kiến rằng những thuốc sau có thể tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm telmisartan: Baclofen, amifostine.
Hơn nữa, hạ huyết áp thể đứng có thể nặng thêm do dùng rượu, thuốc an thần, thuốc ngủ hoặc chống trầm cảm.
Tác dụng không mong muốn:
Tóm tắt hồ sơ an toàn
Các phản ứng phụ thường gặp nhất là chóng mặt. Phù mạch nghiêm trọng hiếm gặp (=1/10.000 tới <1/1.000).
Tần suất chung của phản ứng phụ được báo cáo với Tolucombi được so sánh với những báo cáo dùng riêng telmisartan trong các thử nghiệm ngẫu nhiên liên quan đến 1471 bệnh nhân ngẫu nhiên nhận telmisartan cùng với hydrochlorothiazide (853) hoặc telmisartan (636). Phản ứng phụ liên quan đến liều không được thiết lập và cho thấy không có mối tương quan với giới tính, tuổi hay chủng tộc của bệnh nhân.
Bảng tóm tắt các phản ứng phụ của thuốc
Phản ứng phụ được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và xảy ra thường xuyên hơn (p=0,05) với telmisartan kết hợp hydrochlorothiazide so với giả dược được hiển thị dưới đây theo từng hệ thống cơ quan

Phản ứng phụ được biết đến là xảy ra với những thành phần đơn lẻ nhưng đã chưa được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng có thể xảy ra khi điều trị với Tolucombi.
Những phản ứng phụ được sắp xếp theo tần số xảy ra như sau: rất thường gặp (=1/10); thường gặp (=1/100 tới <1/10); không thường gặp (=1/1.000 tới <1/100); hiếm gặp (=1/10.000 tới <1/1.000); rất hiếm gặp (<1/10.000), không biết đến không thể đánh giá từ các số liệu có sẵn).
Trong mỗi nhóm, phản ứng phụ được sắp xếp theo thứ tự giảm dần.
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng :
Hiếm gặp: viêm phế quản, viêm họng, viêm xoang .
Rối loạn hệ miễn dịch :
Hiếm gặp: làm trầm trọng hoặc khởi đầu bệnh lupus ban đỏ hệ thống .
Không thường gặp: hạ kali máu .
Hiếm gặp: tăng acid uric máu, hạ natri máu .
Rối loạn tâm thần :
Không thường gặp: lo âu .
Hiếm gặp: suy nhược .
Rối loạn hệ thần kinh :
Thường gặp: hoa mắt, chóng mặt .
Không thường gặp: ngất, dị cảm .
Hiếm gặp: chứng mất ngủ, rối loạn giấc ngủ .
Rối loạn mắt :
Hiếm gặp: rối loạn thị giác, tầm nhìn bị mờ .
Rối loạn tai và mê đạo :
Không thường gặp: chóng mặt .
Rối loạn tim mạch :
Không thường gặp: tim đập nhanh, loạn nhịp tim .
Rối loạn tim mạch :
Không thường gặp: hạ huyết áp, hạ huyết áp thế đứng .
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất :
Không thường gặp: khó thở .
Hiếm gặp: suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi) .
Rối loạn dạ dày ruột:
Không thường gặp: tiêu chảy, khô miệng, đầy hơi .
Hiếm gặp: đau bụng, táo bón, khó tiêu, nôn, viêm dạ dày .
Rối loạn gan mật :
Hiếm gặp: chức năng gan bất thường/rối loạn gan[5] .
Rối loạn da và các mô dưới da :
Hiếm gặp: phù mạch (cũng gây tử vong), ban đỏ, bệnh ngứa, rát, đổ mồ hôi nhiều, nổi ban đỏ .
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương :
Không thường gặp: đau lưng, co thắt cơ, đau cơ .
Hiếm gặp: đau khớp, vọp bẻ, đau tay chân .
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú :
Không thường gặp: rối loạn chức năng cương dương .
Những rối loạn chung :
Không thường gặp: đau ngực .
Hiếm gặp: bệnh giống bệnh cúm, đau .
Đang nghiên cứu :
Không thường gặp: tăng acid uric máu .
Hiếm gặp: tăng creatinine máu, tăng creatine phosphokinase máu, tăng enzyme gan .
1: dựa trên kinh nghiệm.
2: thêm mô tả, xem phần "mô tả các phản ứng phụ được chọn lọc" thông tin thêm phản ứng phụ từng thành phần.
Phản ứng phụ trước đó được báo cáo với một trong những thành phần riêng có thể là phản ứng phụ với Tolucombi, thậm chí nếu không được quan sát trong những nghiên cứu lâm sàng của sản phẩm này.
Telmisartan:
Các phản ứng phụ xảy ra tương tự với tần số ở nhóm giả dược và bệnh nhân được điều trị với telmisartan. Tần xuất của phản ứng phụ được báo cáo với telmisartan 41,4%) thường được so sánh với giả dược (43,9%) với những thử nghiệm được kiểm soát với giả dược. Những phản ứng phụ sau được liệt kê được tổng hợp từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân được điều trị với telmisartan do cao huyết áp hoặc bệnh nhân 50 tuổi trở lên có nguy cơ cao về tai biến tim mạch.
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng :
Không thường gặp: nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu bao gồm cả viêm bàng quang .
Hiếm gặp: nhiễm trùng huyết bao gồm tử vong[3] .
Rối loạn máu và hệ bạch huyết :
Không thường gặp: bệnh thiếu máu[3] .
Hiếm gặp: bạch cầu eosin, giảm tiểu cầu .
Rối loạn hệ miễn dịch :
Hiếm gặp: Quá mẫn cảm, phản ứng phản vệ .
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng :
Không thường gặp: tăng kali máu .
Hiếm gặp: hạ đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường) .
Rối loạn nhịp tim :
Không thường gặp: nhịp tim chậm .
Rối loạn hệ thần kinh :
Hiếm gặp: ngủ lơ mơ .
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất :
Không thường gặp: ho .
Rất hiếm gặp: bệnh phổi kẽ[1] .
Rối loạn dạ dày, ruột :
Hiếm gặp: khó chịu ở dạ dày[2]
Rối loạn da và các mô dưới da:
Hiếm gặp: Eczema, phát ban do thuốc, phát ban do độc da .
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương :
Hiếm gặp: đau khớp, đau dây chằng .
Rối loạn thận và tiết niệu :
Không thường gặp: suy thận (bao gồm suy thận cấp) .
Rối loạn chung :
Không thường gặp: suy nhược .
Đang nghiên cứu :
- Hiếm gặp: giảm haemoglobin .
3: thêm mô tả, xem phần "mô tả các phản ứng phụ được chọn lọc".
Hydrochlorothiazide:
Hydrochlorothiazide có thể gây ra hoặc làm trầm trọng giảm thể tích máu có thể dẫn đến sự mất cân bằng điện giải. Tác dụng phụ không rõ tần suất của hydrochlorothiazide bao gồm:
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng :
- Không biết đến: viêm tuyến nước bọt .
Rối loạn máu và hệ bạch huyết :
- Không biết đến: thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, suy tủy xương, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu .
Rối loạn hệ miễn dịch :
- Không biết đến: phản ứng phản vệ, quá mẫn .
Rối loạn nội tiết :
- Không biết đến: đái tháo đường kiểm soát đầy đủ .
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng :
- Không biết đến: biếng ăn, giảm ăn ngon miệng, mất cân bằng điện giải, tăng cholesterol máu, tăng đường huyết, giảm thể tích máu .
Rối loạn tâm thần :
- Không biết đến: mất ngủ .
Rối loạn hệ thần kinh :
- Không biết đến:choáng váng .
Rối loạn mắt :
- Không biết đến: chứng thấy sắc vàng (Xanthopsia), cận thị cấp tính, tăng nhãn áp góc đóng cấp tính.
Rối loạn mạch máu :
- Không biết đến: viêm mạch hoại tử .
Rối loạn dạ dày ruột :
- Không biết đến: viêm tụy, khó chịu dạ dày .
Rối loạn gan mật :
- Không biết đến: vàng da tại tế bào gan, vàng da ứ mật .
Rối loạn da và các mô dưới da :
- Không biết đến: hội chứng như lupus ban đỏ, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, viêm mạch, hoại tử biểu mô nhiễm độc .
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương :
- Không biết đến: yếu cơ .
Rối loạn thận và tiết niệu :
- Không biết đến: viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, glucoza niệu .
Rối loạn chung :
- Không biết đến: sốt .
Đang nghiên cứu :
- Không biết đến: tăng triglycerides .
Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc
Rối loạn gan/ chức năng gan bất thường
Hầu hết các trường hợp rối loạn gan/chức năng gan bất thường do đã dùng telmisartan đã xảy ra ở bệnh nhân người Nhật.
Nhiễm khuẩn huyết
Ở nghiên cứu PRoFESS, tăng tỉ lệ nhiễm khuẩn huyết được quan sát thấy ở telmisartan so với giả dược. Đây có thể là một phát hiện tình cờ hoặc liên quan đến một cơ chế chưa được biết đến.
Bệnh phổi kẽ
Các trường hợp của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo từ việc dùng telmisartan. Tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.
Quá liều và cách xử trí
Thông tin về quá liều ở người còn hạn chế.
Triệu chứng:
Biểu hiện nổi bật nhất của quá liều telmisartan là huyết áp thấp và nhịp tim nhanh; chậm nhịp tim, chóng mặt, nôn mửa, tăng creatinin huyết thanh và suy thận cấp cũng có thể xảy ra.
Quá liều với hydrochlorothiazide có liên quan đến giảm điện giải (giảm kali máu, giảm clo máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Những dấu hiệu và triệu chứng của quá liều thường gặp nhất là buồn nôn và ngủ gà. Tình trạng giảm kali máu có thể gây co thắt cơ và/hoặc làm nặng thêm tình trạng rối loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời với digitalis glycosides hoặc một số thuốc chống loạn nhịp.
Điều trị:
Telmisartan không được loại bỏ bằng thẩm tách máu, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ tùy thuộc vào thời gian kể từ lúc hấp thu thuốc và độ nặng của triệu chứng. Biện pháp đề xuất bao gồm gây nôn vừa rửa dạ dày. Than hoạt có thể hữu ích trong điều trị quá liều, nên theo dõi chất điện giải và creatinin thường xuyên.
Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ tùy thuộc vào thời gian kể từ lúc hấp thu thuốc và độ nặng của triệu chứng. Các chất điện giải và creatinin huyết thanh cần được theo dõi thường xuyên. Nếu huyết áp thấp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm, nhanh chóng bù thể tích và muối.
Dược lực học:
Tolucombi thuộc nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu. Mã ATC: C09DA07.
Tolucombi là sự kết hợp bởi một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, telmisartan và một thuốc lợi tiểu thiazide, hydrochlorothiazide. Sự kết hợp của những thành phần này có tác dụng chống tăng huyết áp cộng lực làm giảm huyết áp ở mức độ lớn hơn so với chỉ dùng một thành phần đơn lẻ.
Tolucombi dùng một lần/ngày gây giảm huyết áp một cách hiệu quả và êm dịu trong giới hạn liều điều trị.
Telmisartan
Telmisartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (nhóm AT_1) đặc hiệu và có hiệu quả khi dùng đường uống. Telmisartan chiếm chỗ angiotensin II tại vị trí gắn kết với thụ thể AT, là vị trí chịu trách nhiệm cho các hoạt động được biết của angiotensin II.
Telmisartan không thể hiện hoạt động đồng vận từng phần nào tại thụ thể AT_1. Telmisartan gắn kết chọn lọc trên thụ thể AT_1. Sự gắn kết này kéo dài. Telmisartan không cho thấy có ái tính với các thụ thể khác, kể cả AT_2 và các thụ thể AT kém điển hình hơn. Vai trò chức năng của các thụ thể này chưa được rõ, cũng như tác dụng bị kích thích quá mức có thể do angiotensin II, là chất có nồng độ tăng cao khi dùng telmisartan. Nồng độ aldosterone huyết tương giảm đi do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương người hoặc chẹn các kênh ion. Telmisartan không ức chế men chuyển angiotensin (kininase II), men này cũng có tác dụng giáng hóa bradykinin. Vì vậy không có khả năng làm tăng tác dụng phụ qua trung gian bradykinin.
Trên cơ thể người, một liều 80 mg telmisartan có tác dụng gần như ức chế hoàn toàn tăng huyết áp do angiotensin II. Tác dụng ức chế này được duy trì trong 24 giờ và vẫn có thể thấy cho đến 48 giờ.
Sau liều telmisartan đầu tiên, hoạt động chống tăng huyết áp dần dần thể hiện trong vòng 3 giờ. Mức độ hạ huyết áp tối đa thường đạt được sau 4 tuần điều trị và được duy trì trong suốt quá trình điều trị lâu dài.
Tác dụng chống tăng huyết áp bền vững liên tục trong suốt 24 giờ sau khi dùng thuốc, kể cả 4 giờ trước khi dùng liều tiếp theo. Điều này được khẳng định qua đường cong tỉ lệ nồng độ đáy/đỉnh luôn đạt trên 80% được thấy sau khi dùng liều 40 mg và 80 mg telmisartan trong các nghiên cứu lâm sàng đối chứng với giả dược.
Trên bệnh nhân tăng huyết áp, telmisartan có tác dụng làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương mà không ảnh hưởng đến nhịp mạch. Hiệu quả chống tăng huyết áp của telmisartan đã được so sánh với các thuốc chống tăng huyết áp khác như là amlodipine, atenolone, enalapril, hydrochlorothiazid, và lisinopril .
Nếu ngừng điều trị bằng telmisartan, huyết áp sẽ dần dần trở lại giá trị ban đầu trước khi điều trị trong vòng vài ngày mà không có hiện tượng tăng huyết áp dội ngược.
Qua các nghiên cứu lâm sàng trực tiếp so sánh hai thuốc điều trị tăng huyết áp thấy tỷ lệ ho khan ít hơn nhiều trên bệnh nhân dùng telmisartan so với bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin.
Bảo vệ tim mạch
ONTARGET (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**nf**p**oint **T**rial - Nghiên cứu đa quốc gia trong điều trị telmisartan đơn trị liệu và kết hợp với ramipril) so sánh hiệu quả của telmisartan, ramipril và kết hợp giữa telmisartan và ramipril trên 25620 bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có tiền sử bệnh động mạch vành, đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại biên, hoặc đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích (ví dụ : Bệnh võng mạc, phì đại thất trái, albumin niệu vi thể hoặc đại thể), là những dấu hiệu tiêu biểu của những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao.
Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm điều trị sau đây: telmisartan 80mg (n = 8542), ramipril 10mg (n = 8576), hoặc nhóm kết hợp telmisartan 80mg và ramipril 10mg (n = 8502), và được theo dõi trung bình là 4,5 năm.
Telmisartan có hiệu quả tương tự ramipril làm giảm tiêu chí đánh giá chính là tổ hợp tử vong trên tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim sung huyết. Tỷ lệ tiêu chí chính là tương đương ở nhóm dùng telmisartan (16,7%), ramipril (16,5%) và telmisartan kết hợp với ramipril (16,3%). Tỷ lệ nguy cơ ở nhóm dùng telmisartan so với nhóm ramipril là 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (không thua kém) - 0,0019 với mức 1,13). Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân tương ứng là 11,6 % và 11,8 % ở bệnh nhân điều trị với telmisartan và ramipril.
Kết quả cho thấy Telmisartan có hiệu quả tương đương với ramipril trong tiêu chí thứ cấp được cụ thể trước, gồm tổ hợp tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (không thua kém) = 0,0004], tiêu chí chính trong nghiên cứu tham khảo HOPE là nghiên cứu xác định hiệu quả của ramipril so với giả dược.
Nghiên cứu TRANSCEND sắp xếp ngẫu nhiên bệnh nhân không dung nạp ACE I với các tiêu chí bao hàm khác tương tự như ONTARGET với telmisartan 80 mg (n=2954) hoặc giả dược (n=2972).Thời gian trung bình lên đến 4 năm 8 tháng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa của tiêu chí phối hợp chính (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong, nhập viện vì suy tim sung huyết) cho thấy [15,7 % ở nhóm dùng telmisartan và 17,0 % ở nhóm giả dược với một tỉ lệ nguy hiểm 0,92 (95 % CI0,81 - 1,05, p = 0,22)].
Có bằng chứng cho thấy lợi ích của telmisartan so với giả dược ở tiêu chí phối hợp thứ cấp của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, và đột quỵ không gây tử vong [0,87 (95 % CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Không có bằng chứng về lợi ích trên tỉ lệ tử vong do tim mạch (tỉ lệ nguy hiểm 1,03, 95 % CI 0,85 - 1,24).
Hở và phù mạch được báo cáo ít hơn ở bệnh nhân điều trị telmisartan so với ramipril, trong khi hạ huyết áp thông báo thường xuyên hơn với telmisartan.
Kết hợp telmisartan với ramipril không có lợi ích hơn khi dùng mỗi ramipril hoặc mỗi telmisartan. Tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn về số lượng với sự kết hợp. Ngoài ra, tăng tỉ lệ của kali máu, suy thận, hạ huyết áp và ngất ở nhóm phối hợp. Vì vậy kết hợp telmisartan và ramipril không được khuyến cáo ở nhóm dân số này.
Ở nghiên cứu PRoFESS "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" đối với những bệnh nhân trên 50 tuổi, vừa trải qua cơn đột quỵ, tăng tỉ lệ nhiễm trùng huyết ở nhóm bệnh nhân dùng telmisartan so với giả dược , 0,70 % so với 0,49 % [RR 1,43 (95 % khoảng tin cậy 1.00- 2.06)]; tỉ lệ các trường hợp tử vong do nhiễm trùng huyết đã tăng ở những bệnh nhân uống telmisartan (0,33 %) so với bệnh nhân dùng giả dược (0,16 %) [RR 2,07 (95 % khoảng tin cậy 1,14 - 3,76)]. Các quan sát thấy tăng tỉ lệ xuất hiện của nhiễm trùng huyết liên quan đến việc sử dụng telmisartan có thể là phát hiện cơ hội hoặc liên quan đến một cơ chế chưa được biết đến.
Hai nghiên cứu ngẫu nhiên lớn được kiểm soát ONTARGET và VA NEPHRON-D đã kiểm tra sử dụng kết hợp ức chế men chuyển ACE và ức chế thụ thể angiotensin II.
ONTARGET nghiên cứu trên bệnh nhân có tiền sử về tim mạch và tai biến, hoặc tiểu đường tuýp 2 kèm biến chứng tiểu đường. VA NEPHROND nghiên cứu trên những bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và đái tháo đường. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng không có ảnh hưởng nghiêm trọng lên thận và/hoặc tim mạch và tỉ lệ tử vong, trong khi quan sát thấy tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp. Với những đặc tính dược lực tương tự, kết quả cũng chỉ ra rằng có sự liên quan cho các chất ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensin II. Những chất ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensine II vì thế không nên được sử dụng đồng thời ở những bệnh nhân đái tháo đường.
ALTITUDE là nghiên cứu được thiết kế để đánh giá lợi ích khi dùng aliskiren chung với thuốc ức chế ACE hoặc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị tiểu đường tuýp 2 và bệnh thận mãn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng nặng. Biến chứng tim mạch và đột quỵ xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược; và các tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali máu, tăng huyết áp và rối loạn chức năng thận) được thông báo thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.
Hydrochlorothiazide là thuốc lợi tiểu thiazide. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp không được biết đến. Những thuốc lợi tiểu có ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải của chất điện giải, trực tiếp làm tăng bài tiết natri và chloride với lượng xấp xỉ tương đương. Thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazide làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt động renin huyết tương, tăng bài tiết aldosterone, với sự gia tăng kali niệu và mất carbonate, và giảm kali huyết thanh. Có lẽ thông qua hệ thống chẹn kênh renin-angiotensin-aldosterone, chỉ định đồng thời của telmisartan có khuynh hướng đảo ngược mất kali khi kết hợp với thuốc lợi tiểu. Với hydrochlorothiazide khởi đầu bài niệu xảy ra trong 2 giờ, và tác dụng tối đa xảy ra khoảng 4 giờ, trong khi tác động kéo dài xấp xỉ 6 đến 12 giờ.
Các nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy điều trị lâu dài với hydrochlorothiazide làm giảm nguy cơ tử vong tim mạch và bệnh tật.
Những tác dụng của sự kết hợp liều cố định telmisartan/HCTZ trên tỉ lệ tử vong và tử vong trên tim mạch là không được biết đến.
Dược động học:
Dùng đồng thời hydrochlorothiazide và telmisartan không ảnh hưởng đối với dược động học của mỗi thuốc.
Hấp thu:
Telmisartan: Sau khi uống các nồng độ đỉnh của telmisartan đạt được sau 0,5-1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan 40 mg là 42% và 160 mg là 58%. Thức ăn làm giảm nhẹ sinh khả dụng của telmisartan với mức giảm diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) khoảng 6% đối với viên 40 mg và khoảng 19% đối với liều 160 mg. Sau 3 giờ các nồng độ trong huyết tương đều tương đương nhau bất kể telmisartan được dùng cùng hay không cùng thức ăn. Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian giảm ít (AUC) thì không làm giảm hiệu quả điều trị. Dược động học của telmisartan dùng đường uống không tuyến tính theo các liều dùng từ 20-160 mg, với tăng lên theo tỉ lệ nồng độ trong huyết tương (C_{max} và AUC) khi tăng liều. Telmisartan tích luỹ không đáng kể trong huyết tương khi dùng thuốc lặp lại nhiều lần.
Hydrochlorothiazide: Sau khi uống Tolucombi các nồng độ đỉnh của hydrochlorothiazide đạt được sau 1,0-3,0 giờ. Do sự bài tiết qua thận, sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 60%.
Phân bố:
Telmisartan: Telmisartan gắn kết mạnh với các protein huyết tương (>99,5%) chủ yếu là albumin và alpha-acid glycoprotein. Thể tích phân phối telmisartan khoảng 500 lít cho thấy có sự gắn kết thêm tại mô.
Hydrochlorothiazide: Hydrochlorothiazide được gắn kết 68% với protein trong huyết tương và thể tích phân bố là 0,83 -1,14 l/kg.
Chuyển hóa:
Telmisartan: được chuyển hóa bởi sự liên hợp hình thành acylglucuronide không có hoạt tính dược lý. Glucuronide của hợp chất gốc là sản phẩm chuyển hoá duy nhất được xác định ở người. Sau một liều telmisartan gắn ^{14}C, glucuronide chiếm khoảng 11% hoạt tính phóng xạ đo được trong huyết tương. Các cytochrome P450 isoenzyme không tham gia vào quá trình chuyển hóa telmisartan.
Hydrochlorothiazide: không bị chuyển hóa trong cơ thể người.
Thải trừ:
Telmisartan: sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống telmisartan gắn ^{14}C, hầu hết liều dùng (>97%) được đào thải ra phân qua đường mật. Chỉ một lượng nhỏ tìm thấy trong nước tiểu. Tốc độ đào thải telmisartan trong huyết tương toàn phần sau khi uống thuốc là > 1500 ml/phút. Thời gian bán thải tận cùng của telmisartan là > 20 giờ.
Hydrochlorothiazide : được đào thải gần như hoàn toàn ở dạng không đổi qua nước tiểu. Khoảng 60% liều uống được đào thải ở dạng không đổi trong vòng 42 giờ. Tốc độ thanh thải qua thận khoảng 250-300 ml/phút. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazide là 10-15 giờ.
Các trường hợp đặc biệt:
Bệnh nhân cao tuổi: Dược động học của telmisartan không khác nhau giữa người cao tuổi và những người dưới 65 tuổi.
Giới tính:
Các nồng độ trong huyết tương của telmisartan thường cao gấp 2-3 lần ở nữ so với nam. Tuy nhiên trong các nghiên cứu lâm sàng, không thấy có sự tăng đáng kể đặc ứng về huyết áp hoặc tăng tỉ lệ hạ huyết áp tư thế đứng ở nữ giới. Không cần thiết phải điều chỉnh liều dùng. Có xu hướng nồng độ hydrochlorothiazide huyết tương ở nữ giới cao hơn so với nam giới. Điều này được xem như không có liên quan trên lâm sàng.
Bệnh nhân suy thận:
Đào thải qua thận không góp phần vào quá trình đào thải telmisartan. Theo kinh nghiệm trên những bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ (tốc độ thanh thải creatinine 30-60 ml/phút, trung bình khoảng 50 ml/phút) thì không cần phải điều chỉnh liều dùng. Telmisartan không được loại trừ khi chạy thận nhân tạo. Trên bệnh nhân suy thận, tỷ lệ đào thải hydrochlorothiazide bị giảm. Trong một nghiên cứu điển hình trên bệnh nhân có tốc độ thanh thải creatinine trung bình 90 ml/phút, thời gian bán thải của hydrochlorothiazide tăng lên. Trên những bệnh nhân chức năng thận không còn, thời gian bán hủy khoảng 34 giờ.
Bệnh nhân suy gan:
Các nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan cho thấy có sự tăng sinh khả dụng tuyệt đối tới gần 100%. Thời gian bán hủy không thay đổi trên bệnh nhân suy gan.
Quy cách đóng gói
Hộp 4 vỉ x 7 viên nén.
Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc
Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
Hạn dùng: 2 năm kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn: TCCS.

Nhà sản xuất:
KRKA, D.D., NOVO MESTO.
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto, Slovenia.

Đăng ký bởi:
TENAMYD PHARMA CORP.

Information leaflet

Rx - Prescription drug

TOLUCOMBI 40 MG/12.5 MG TABLETS
TOLUCOMBI 80 MG/12.5 MG TABLETS
TOLUCOMBI 80 MG/25 MG TABLETS
Telmisartan/Hydrochlorothiazide

Keep out of reach of children.
Read the instructions carefully before using.

Compositions: Each tablet contains:
Active:
- Tolucombi 40 mg/12.5 mg tablets: 40 mg telmisartan and 12.5 mg hydrochlorothiazide.
- Tolucombi 80 mg/12.5 mg tablets: 80 mg telmisartan and 12.5 mg hydrochlorothiazide.
- Tolucombi 80 mg/25 mg tablets: 80 mg telmisartan and 25 mg hydrochlorothiazide.

Inactive:
Meglumine, sodium hydroxide, povidone K30, lactose monohydrate, sorbitol, magnesium stearate , mannitol, mannitol DC, ferric oxide yellow (E172)/ferric oxide red (E172), hydroxypropylcellulose, colloidal silica anhydrous, sodium stearyl fumarate.

Dosage form: Tablets.

Indications:
Treatment of essential hypertension.
Tolucombi fixed dose combination is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on telmisartan alone.

Method of administration, posology:
Method of administration:
Tolucombi tablets are for once-daily oral administration and should be taken with liquid, with or without food.

Posology:
Tolucombi should be taken in patients whose blood pressure is not adequately controlled by telmisartan alone. Individual dose titration with each of the two components is recommended before changing to the fixed dose combination. When clinically appropriate, direct change from monotherapy to the fixed combination may be considered.
- Tolucombi may be administered once daily in patients whose blood pressure is not adequately controlled by telmisartan.

Special populations:
Patients with renal impairment
Periodic monitoring of renal function is advised.
Patients with hepatic impairment
In patients with mild to moderate hepatic impairment the posology should not exceed Tolucombi 40 mg/12.5 mg once daily. Tolucombi is not indicated in patients with severe hepatic impairment.
Thiazides should be used with caution in patients with impaired hepatic function.
Elderly patients
No dose adjustment is necessary.
Paediatric population
The safety and efficacy of Tolucombi in children and adolescents aged below 18 have not been established. No data are available.

Contraindications:
- Hypersensitivity to any of the active substances or to any of the excipients.
- Hypersensitivity to other sulphonamide-derived substances (since hydrochlorothiazide is a sulphonamide-derived medicinal product).
- Second and third trimesters of pregnancy.
- Cholestasis and biliary obstructive disorders.
- Severe hepatic impairment.
- Severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min).
- Refractory hypokalaemia, hypercalcaemia.
- The concomitant use of Tolucombi with aliskiren.
- Containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR < 60 ml/min/1.73 m2).

Warnings and precautions:
Pregnancy
Angiotensin II receptor antagonists should not be initiated during pregnancy. Unless continued angiotensin II receptor antagonist therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with angiotensin II receptor antagonists should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.
Hepatic impairment
Tolucombi is not to be given to patients with cholestasis, biliary obstructive disorders or severe hepatic insufficiency since telmisartan is mostly eliminated with the bile. These patients can be expected to have reduced hepatic clearance for telmisartan.
In addition, Tolucombi should be used with Caution in patients with impaired hepatic function or progressive liver disease, since minor alterations of fluid and electrolyte balance may precipitate hepatic coma. There is no clinical experience with Tolucombi in patients with hepatic impairment.
Renovascular hypertension
There is an increased risk of severe hypotension and renal insufficiency when patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a single functioning kidney are treated with medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system.
Renal impairment and kidney transplantation.
Tolucombi should not be used in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min). There is no experience regarding the administration of Tolucombi in patients with recent kidney transplantation. Experience with Tolucombi is modest in the patients with mild to moderate renal impairment, therefore periodic monitoring of potassium, creatinine and uric acid serum levels is recommended. Thiazide diuretic-associated azotaemia may occur in patients with impaired renal function.
Intravascular hypovolaemia
Symptomatic hypotension, especially after the first dose, may occur in patients who are volume and/or sodium depleted by vigorous diuretic therapy, dietary salt restriction, diarrhoea or vomiting. Such conditions should be corrected before the administration of Tolucombi.
Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)
The use of telmisartan in combination with aliskiren is contraindicated in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR < 60 ml/min/1.73 m) (see section 4.3).
As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system, hypotension, syncope, hyperkalaemia, and changes in renal function (including acute renal failure) have been reported in susceptible individuals, especially if combining medicinal products that affect this system. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g. by administering telmisartan with other blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system) is therefore not recommended. Close monitoring of renal function is advisable if co-administration is considered necessary.
Other conditions with stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system.
In patients whose vascular tone and renal function depend predominantly on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g. patients with severe congestive heart failure or underlying renal disease, including renal artery stenosis), treatment with medicinal products that affect this system such as telmisartan has been associated with acute hypotension, hyperazotaemia, oliguria, or rarely acute renal failure.
Primary aldosteronism
Patients with primary aldosteronism generally will not respond to antihypertensive medicinal products acting through inhibition of the renin-angiotensin system. Therefore, the use of Tolucombi is not recommended.
Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy.
As with other vasodilators, special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral stenosis, or obstructive hypertrophic cardiomyopathy.
Metabolic and endocrine effects
Thiazide therapy may impair glucose tolerance, whereas hypoglycaemia may occur in diabetic patients under insulin or antidiabetic therapy and telmisartan treatment. Therefore, in these patients blood glucose monitoring should be considered; a dose adjustment of insulin or antidiabetics may be required, when indicated. Latent diabetes mellitus may become manifest during thiazide therapy.
An increase in cholesterol and triglyceride levels has been associated with thiazide diuretic therapy; however, at the 12.5 mg dose contained in Tolucombi, minimal or no effects were reported.
Hyperuricaemia may occur or frank gout may be precipitated in some patients receiving thiazide therapy.
Electrolyte imbalance
As for any patient receiving diuretic therapy, periodic determination of serum electrolytes should be performed at appropriate intervals.
Thiazides, including hydrochlorothiazide, can cause fluid or electrolyte imbalance (including hypokalaemia, hyponatraemia and hypochloraemic alkalosis). Warning signs of fluid or electrolyte imbalance are dryness of mouth, thirst, asthenia, lethargy, drowsiness, restlessness, muscle pain or cramps, muscular fatigue, hypotension, oliguria, tachycardia, and gastrointestinal disturbances such as nausea or vomiting.
- Although hypokalaemia may develop with the use of thiazide diuretics, concurrent therapy with telmisartan may reduce diuretic-induced hypokalaemia. The risk of hypokalaemia is greater in patients with cirrhosis of liver, in patients experiencing brisk diuresis, in patients who are receiving inadequate oral intake of electrolytes and in patients receiving concomitant therapy with corticosteroids or Adrenocorticotropic hormone.
- Conversely, due to the antagonism of the angiotensin II (At1) receptors by the telmisartan component of Tolucombi, hyperkalaemia might occur. Although clinically significant hyperkalaemia has not been documented with Tolucombi, risk factors for the development of hyperkalaemia include renal insufficiency and/or heart failure, and diabetes mellitus. Potassium-sparing diuretics, potassium supplements or potassium-containing salt substitutes should be co-administered cautiously with Tolucombi.
- There is no evidence that Tolucombi would reduce or prevent diuretic-induced hyponatraemia. Chloride deficit is generally mild and usually does not require treatment.
- Thiazides may decrease urinary calcium excretion and cause an intermittent and slight elevation of serum calcium in the absence of known disorders of calcium metabolism. Marked hypercalcaemia may be evidence of hidden hyperparathyroidism. Thiazides should be discontinued before carrying out tests for parathyroid function.
Thiazides have been shown to increase the urinary excretion of magnesium, which may result in hypomagnesaemia.
Sorbitol and Lactose Monohydrate
This medicinal product contains lactose monohydrate and sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance and/or with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.
Other
As with any antihypertensive agent, excessive reduction of blood pressure in patients with ischaemic cardiopathy or ischaemic cardiovascular disease could result in a myocardial infarction or stroke.
General
Hypersensitivity reactions to hydrochlorothiazide may occur in patients with or without a history of allergy or bronchial asthma, but are more likely in patients with such a history. Exacerbation or activation of systemic lupus erythematosus has been reported with the use of thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide
Cases of photosensitivity reactions have been reported with thiazide diuretics. If a photosensitivity reaction occurs during treatment, it is recommended to stop the treatment. If a readministration of the diuretic is deemed necessary, it is recommended to protect exposed areas to the sun or to artificial UVA.
Acute Myopia and Angle-Closure Glaucoma
Hydrochlorothiazide, a sulfonamide, can cause an idiosyncratic reaction, resulting in acute transient myopia and acute angle-closure glaucoma. Symptoms include acute onset of decreased visual acuity or ocular pain and typically occur within hours to weeks of drug initiation. Untreated acute angle-closure glaucoma can lead to permanent vision loss. The primary treatment is to discontinue hydrochlorothiazide as rapidly as possible. Prompt medical or surgical treatments may need to be considered if the intraocular pressure remains uncontrolled. Risk factors for developing acute angle closure glaucoma may include a history of sulfonamide or penicillin allergy.

Pregnancy and lactation
Pregnancy:
The use of angiotensin II receptor antagonists is not recommended during the first trimester of pregnancy. The use of angiotensin II receptor antagonists is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy .
There are no adequate data from the use of Tolucombi in pregnant women. Studies in animals haveshown reproductive toxicity.
Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with angiotensin II receptor antagonists, similar risks may exist for this class of drugs. Unless continued angiotensin II receptor antagonist therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with angiotensin II receptor antagonists should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.
Exposure to angiotensin II receptor antagonist therapy during the second and third trimesters is known to induce human fetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia).
Should exposure to angiotensin II receptor antagonists have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended.
Infants whose mothers have taken angiotensin II receptor antagonists should be closely observed for hypotension.
There is limited experience with hydrochlorothiazide during pregnancy, especially during the first trimester. Animal studies are insufficient. Hydrochlorothiazide crosses the placenta. Based on the pharmacological mechanism of action of hydrochlorothiazide its use during the second and third trimester may compromise foeto-placental perfusion and may cause foetal and neonatal effects like icterus, disturbance of electrolyte balance and thrombocytopenia.
Hydrochlorothiazide should not be used for gestational oedema, gestational hypertension or preeclampsia due to the risk of decreased plasma volume and placental hypoperfusion, without a beneficial effect on the course of the disease.
Hydrochlorothiazide should not be used for essential hypertension in pregnant women except in rare situations where no other treatment could be used.
Breast-feeding
Because no information is available regarding the use of Tolucombi during breast-feeding, Tolucombi is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breastfeeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.
Hydrochlorothiazide is excreted in human milk in small amounts. Thiazides in high doses causing intense diuresis can inhibit the milk production. The use of Tolucombi during breast feeding is not recommended. If Tolucombi is used during breast feeding, doses should be kept as low as possible.
Fertility
In preclinical studies, no effects of telmisartan and hydrochlorothiazide on male and female fertility were observed.

Effects on ability to drive and use machines
When driving vehicles or operating machinery it should be taken into account that dizziness or drowsiness may occasionally occur when taking antihypertensive therapy such as Tolucombi.

Drug Interaction
Lithium: Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin converting enzyme inhibitors. Rare cases have also been reported with angiotensin II receptor antagonists (including Tolucombi). Coadministration of lithium and Tolucombi is not recommended. If this combination proves essential, careful monitoring of serum lithium level is recommended during concomitant use.
Medicinal products associated with potassium loss and hypokalaemia: (e.g. other kaliuretic diuretics, laxatives, corticosteroids, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium, salicylic acid and derivatives).
If these substances are to be prescribed with the hydrochlorothiazide-telmisartan combination, monitoring of potassium plasma levels is advised. These medicinal products may potentiate the effect of hydrochlorothiazide on serum potassium.
Medicinal products that may increase potassium levels or induce hyperkalaemia (e.g. ACE inhibitors, potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium, cyclosporine or other medicinal products such as heparin sodium).
If these medicinal products are to be prescribed with the hydrochlorothiazide-telmisartan combination, monitoring of potassium plasma levels is advised. Based on the experience with the use of other medicinal products that blunt the renin-angiotensin system, concomitant use of the above medicinal products may lead to increases in serum potassium and is, therefore, not recommended.
Medicinal products affected by serum potassium disturbances: Periodic monitoring of serum potassium and ECG is recommended when Tolucombi is administered with these medicinal products affected by serum potassium disturbances (e.g. digitalis glycosides,antiarrhythmics) and the following torsades de pointes inducing medicinal products (which include some antiarrhythmics), hypokalaemia being a predisposing factor to torsades de pointes.
- class Ia antiarrythmics (e.g. quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- class III antiarrythmics (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- some antipsychotics (e.g. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiaprid pimozide, haloperidol, droperidol).
- others (e.g. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantri mizolastin, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine IV.).

Digitalis glycosides: Thiazide-induced hypokalaemia or hypomagnesaemi favours the onset of digitalis-induced arrhythmia.
Digoxin: When telmisartan was co-administered with digoxin, median increases i digoxin peak plasma concentration (49%) and in trough concentration (20%) wer observed. When initiating, adjusting, and discontinuing telmisartan, monitc digoxin levels in order to maintain levels within the therapeutic range.
Other antihypertensive agents: Telmisartan may increase the hypotensive effect c other antihypertensive agents.
Antidiabetic medicinal products (oral agents and insulin): Dosage adjustment of th antidiabetic medicinal products may be required.
Metformin: Metformin should be used with precaution: risk of lactic acidosi induced by a possible functional renal failure linked to hydrochlorothiazide.
Cholestyramine and colestipol resins: Absorption of hydrochlorothiazide i impaired in the presence of anionic exchange resins.
Non-steroidal anti-inflammatory medicinal products: NSAIDs (i.e. acetylsalicyli acid at anti-inflammatory dosage regimens, COX-2 inhibitors and nonselectiv (NSAIDs) may reduce the diuretic, natriuretic and antihypertensive effects c thiazide diuretics and the anti hypertensive effects of angiotensin II recepto antagonists.
In some patients with compromised renal function (e.g. dehydrated patients c elderly patients with compromised renal function) the co-administration c angiotensin II receptor antagonists and agents that inhibit cyclo-oxygenase me result in further deterioration of renal function, including possible acute renal failur which is usually reversible. Therefore the combination should be administered wit caution, especially in the elderly. Patients should be adequately ydrated an consideration should be given to monitoring of renal function after initiation c concomitant therapy and periodically thereafter.
In one study the co-administration of telmisartan and ramipril led to an increase c up to 2.5 fold in the AUC0-24 and C. of ramipril and ramiprilat. The clinical relevanc of this observation is not known.
Pressor amines (e.g. noradrenaline): The effect of pressor amines may b decreased.
Nondepolarizing skeletal muscle relaxants (e.g. tubocurarine): The effect c nondepolarizing skeletal muscle relaxants may be potentiated b hydrochlorothiazide.
Medicinal products used in the treatment for gout (e.g. probenecid, sulfinpyrazon and allopurinol): Dosage adjustment of uricosuric medications may be necessar as hydrochlorothiazide may raise the level of serum uric acid. Increase in dosage c probenecid or sulfinpyrazone may be necessary. Co-administration of thiazide ma increase the incidence of hypersensitivity reactions of allopurinol.
Calcium salts: Thiazide diuretics may increase serum calcium levels due to th decreased excretion. If calcium supplements must be prescribed, serum calciur levels should be monitored and calcium dosage adjusted accordingly.
Beta-blockers and diazoxide: The hyperglycaemic effect of beta-blockers an diazoxide may be enhanced by thiazides.
Anticholinergic agents (e.g. atropine, biperiden): may increase the bioavailability c thiazide-type diuretics by decreasing gastrointestinal motility and stomac emptying rate.
Amantadine: Thiazides may increase the risk of adverse effects caused b amantadine.
Cytotoxic agents (e.g. cyclophosphamide, methotrexate): Thiazides may reduc the renal excretion of cytotoxic medicinal products and potentiate the myelosuppressive effects.
Based on their pharmacological properties it can be expected that the followin medicinal products may potentiate the hypotensive effects of all antihypertensive including telmisartan: Baclofen, amifostine.
Furthermore, orthostatic hypotension may be aggravated by alcohol, barbiturate narcotics orantidepressants.

Undesirable effects
Summary of the safety profile
The most commonly reported adverse reaction is dizziness. Serious angioedem may occur rarely (≥1/10,000 to <1/1,000).
The overall incidence of adverse reactions reported with Tolucombi was comparable to those reported with telmisartan alone in randomised controlled trial involving 1471 patients randomised to receive telmisartan plus hydrochlorothiazid (835) or telmisartan alone (636). Dose-relationship of adverse reactions was no established and they showed no correlation with gender, age or race of the patient
Tabulated summary of adverse reactions
Adverse reactions reported in all clinical trials and occurring more frequently (≥0.05) with telmisartan plus hydrochlorothiazide than with placebo are show below according to system organ class.
Adverse reactions known to occur with each component given singly but whic have not been seen in clinical trials may occur during treatment with Tolucombi.
Adverse reactions have been ranked under headings of frequency using th following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10 uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rar (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).
Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order c decreasing seriousness.
Infections and infestations
- Rare: Bronchitis, pharyngitis, sinusitis
Immune system disorders
- Rare: Exacerbation or activation of systemic lupus erythematosus
Metabolism and nutrition disorders
- Uncommon: Hypokalaemia
- Rare: Hyperuricaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders
- Uncommon: Anxiety
- Rare: Depression

Nervous system disorders
- Common: Dizziness
- Uncommon: Syncope, paraesthesia
- Rare: Insomnia, sleep disorders
Eye disorders
- Rare: Visual disturbance, vision blurred
Ear and labyrinth disorders
- Uncommon: Vertigo
Cardiac disorders
- Uncommon: Tachycardia, arrhythmias
Vascular disorders
- Uncommon: Hypotension, orthostatic hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders[1]
- Uncommon: Dyspnoea
- Rare: Respiratory distress (including pneumonitis and pulmonary oedema)
Gastrointestinal disorders
- Uncommon: Diarrhoea, dry mouth, flatulence
- Rare: Abdominal pain, constipation, dyspepsia, vomiting, gastritis
Hepatobiliary disorders
- Rare: Abnormal hepatic function/liver disorder[2]
Skin and subcutaneous tissue disorders
- Rare: Angioedema (also with fatal outcome), erythema, pruritus, rash, hyperhidrosis, urticaria
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders
- Uncommon: Back pain, muscle spasms, myalgia
- Rare: Arthralgia, muscle cramps, pain in limb
Reproductive system and breast disorders
- Uncommon: Erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions
- Uncommon: Chest pain
- Rare: Influenza-like illness, pain
Investigations
- Uncommon: Blood uric acid increased
- Rare: Blood creatinine increased, blood creatine phosphokinase increased, hepatic enzyme increased
1: Based on post-marketing experience
2: For further description, please see sub-section "Description of selected adverse reactions"
Additional information on individual components
Adverse reactions previously reported with one of the individual components may be potential adverse reactions with Tolucombi, even if not observed in clinical trials with this product.
Telmisartan:
Adverse reactions occurred with similar frequency in placebo and telmisartan treated patients. The overall incidence of adverse reactions reported with telmisartan (41.4%) was usually comparable to placebo (43.9%) in placebo controlled trials. The following adverse reactions listed below have been accumulated from all clinical trials in patients treated with telmisartan for hypertension or inpatients 50 years or older at high risk of cardiovascular events.
Infections and infestations
- Uncommon: Upper respiratory tract infection, urinary tract infection including cystitis
- Rare: Sepsis including fatal outcome
Blood and lymphatic system disorders
- Uncommon: Anaemia[3]
- Rare: Eosinophilia, thrombocytopenia
Immune system disorders
- Rare: Hypersensitivity, anaphylactic reactions
Metabolism and nutrition disorders
- Uncommon: Hyperkalaemia
- Rare: Hypoglycaemia (in diabetic patients)
Cardiac disorders
- Uncommon: Bradycardia
Nervous system disorders
- Rare: Somnolence
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
- Uncommon: Cough
- Very rare: Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders
- Rare: Stomach discomfort[3]
Skin and subcutaneous tissue disorders
- Rare: Eczema, drug eruption, toxic skin eruption
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders
- Rare: Arthrosis, tendon pain
Renal and urinary disorders
- Uncommon: Renal impairment (including acute renal failure)
General disorders and administration site conditions
- Uncommon: Asthenia
Investigations
- Rare: Haemoglobin decreased
3: For further description, please see sub-section "Description of selected adverse reactions"
Hydrochlorothiazide:
Hydrochlorothiazide may cause or exacerbate hypovolaemia which could lead to electrolyte imbalance. Adverse reactions of unknown frequency reported with the use of hydrochlorothiazide alone include:
Infections and infestations
- Not known: Sialadenitis
Blood and lymphatic system disorders
- Not known: Aplastic anaemia, haemolytic anaemia, bone marrow failure, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia
Immune system disorders
- Not known: Anaphylactic reactions, hypersensitivity
Endocrine disorders
- Not known: Diabetes mellitus inadequate control
Metabolism and nutrition disorders
- Not known: Anorexia, appetite decreased, electrolyte imbalance, hypercholesterolaemia, hyperglycaemia, hypovolaemia
Psychiatric disorders
- Not known: Restlessness
Nervous system disorders
- Not known: Light-headedness
Eye disorders
- Not known: Xanthopsia, acute myopia, acute angle-closure glaucoma
Vascular disorders
- Not known: Vasculitis necrotizing
Gastrointestinal disorders
- Not known: Pancreatitis, stomach discomfort
Hepatobiliary disorders
- Not known: Jaundice hepatocellular, jaundice cholestatic
Skin and subcutaneous tissue disorders
- Not known: Lupus-like syndrome, photosensitivity reactions, skin vasculitis, toxic epidermal necrolysis
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders
- Not known: Weakness
Renal and urinary disorders
- Not known: Nephritis interstitial, renal dysfunction, glycosuria
General disorders and administration site conditions
- Not known: Pyrexia
Investigations
- Not known: Triglycerides increased
Description of selected adverse reactions
- Hepatic function abnormal / liver disorder
Most cases of hepatic function abnormal/liver disorder from post-marketing experience with telmisartan occurred in Japanese patients. Japanese patients are more likely to experience these adverse reactions.
- Sepsis
In the PRoFESS trial, an increased incidence of sepsis was observed with telmisartan compared with placebo. The event may be a chance finding or related to a mechanism currently not known.
- Interstitial lung disease
Cases of interstitial lung disease have been reported from post-marketing experience in temporal association with the intake of telmisartan. However, a causal relationship has not been established.
Overdose
There is limited information available with regard to overdose in humans.
Symptoms:
The most prominent manifestations of telmisartan overdose were hypotension and tachycardia; bradycardia dizziness, vomiting, increase in serum creatinine, and acute renal failure have also been reported. Overdose with hydrochlorothiazide is associated with electrolyte depletion (hypokalaemia, hypochloraemia) and hypovolaemia resulting from excessive diuresis. The most common signs and symptoms of overdose are nausea and somnolence. Hypokalaemia may result in muscle spasms and/or accentuate arrhythmia associated with the concomitant use of digitalis glycosides or certainantiarrhythmic medicinal products.
Treatment:
Telmisartan is not removed by haemodialysis. The patient should be closely monitored, and the treatment should be symptomatic and supportive. Management depends on the time since ingestion and the severity of the symptoms. Suggested measures include induction of emesis and/or gastric lavage. Activated charcoal may be useful in the treatment of overdosage. Serum electrolytes and creatinine should be monitored frequently. If hypotension occurs, the patient should be placed in a supine position, with salt and volume replacement given quickly.
Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Angiotensin II antagonists and diuretics.
ATC code: C09DA07.
Tolucombi is a combination of an angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, and a thiazide diuretic, hydrochlorothiazide. The combination of these ingredients has an additive antihypertensive effect, reducing blood pressure to a greater degree than either component alone. Tolucombi once daily produces effective and smooth reductions in blood pressure across the therapeutic dose range.
Telmisartan
Telmisartan is an orally effective and specific angiotensin II receptor subtype 1 (AT1) antagonist. Telmisartan displaces angiotensin II with very high affinity from its binding site at the AT1 receptor subtype, which is responsible for the known actions of angiotensin II. Telmisartan does not exhibit any partial agonist activity at the AT1 receptor. Telmisartan selectively binds the AT1 receptor. The binding is long-lasting. Telmisartan does not show affinity for other receptors, including AT2 and other less characterised AT receptors. The functional role of these receptors is not known, nor is the effect of their possible overstimulation by angiotensin II, whose levels are increased by telmisartan. Plasma aldosterone levels are decreased by telmisartan. Telmisartan does not inhibit human plasma renin or block ion channels. Telmisartan does not inhibit angiotensin converting enzyme (kininase II), the enzyme which also degrades bradykinin. Therefore, it is not expected to potentiate bradykinin-mediated adverse effects.
An 80 mg dose of telmisartan administered to healthy volunteers almost completely inhibits the angiotensin II evoked blood pressure increase. The inhibitory effect is maintained over 24 hours and still measurable up to 48 hours.
After the first dose of telmisartan, the antihypertensive activity gradually becomes evident within 3 hours. The maximum reduction in blood pressure is generally attained 4-8 weeks after the start of treatment and is sustained during long-term therapy.
The antihypertensive effect persists constantly over 24 hours after dosing and includes the last 4 hours before the next dose as shown by ambulatory blood pressure measurements. This is confirmed by measurements made at the point of maximum effect and immediately prior to the next dose (through to peak ratios consistently above 80 % after doses of 40 and 80 mg of telmisartan in placebo controlled clinical studies).
In patients with hypertension telmisartan reduces both systolic and diastolic blood pressure without affecting pulse rate. The antihypertensive efficacy of telmisartan is comparable to that of agents representative of other classes of antihypertensive medicinal products (demonstrated in clinical trials comparing telmisartan to amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, and lisinopril).
Upon abrupt cessation of treatment with telmisartan, blood pressure gradually returns to pre-treatment values over a period of several days without evidence of rebound hypertension.
The incidence of dry cough was significantly lower in patients treated with telmisartan than in those given angiotensin converting enzyme inhibitors in clinical trials directly comparing the two antihypertensive treatments.
Cardiovascular prevention
ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) compared the effects of telmisartan, ramipril and the combination of telmisartan and ramipril on cardiovascular outcomes in 25620 patients aged 55 years or older with a history of coronary artery disease, stroke, TIA, peripheral arterial disease, or type 2 diabetes mellitus accompanied by evidence of end-organ damage (e.g. retinopathy, left ventricular hypertrophy, macro- or microalbuminuria), which is a population at risk for cardiovascular events.
Patients were randomized to one of the three following treatment groups: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), or the combination of telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), and followed for a mean observation time of 4.5 years.
Telmisartan showed a similar effect to ramipril in reducing the primary composite endpoint of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for congestive heart failure. The incidence of the primary endpoint was similar in the telmisartan (16.7 %) and ramipril (16.5 %) groups. The hazard ratio for telmisartan vs. ramipril was 1.01 (97.5 % CI 0.93 - 1.10, p (non-inferiority) = 0.0019 at a margin of 1.13). The all-cause mortality rate was 11.6 % and 11.8 % among telmisartan and ramipril treated patients, respectively.
Telmisartan was found to be similarly effective to ramipril in the pre-specified secondary endpoint of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke [0.99 (97.5 % CI 0.90 - 1.08), p (non-inferiority) = 0.0004], the primary endpoint in the reference study HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), which had investigated the effect of ramipril vs. placebo.
TRANSCEND randomized ACE-I intolerant patients with otherwise similar inclusion criteria as ONTARGET to telmisartan 80 mg (n=2954) or placebo (n=2972), both given on top of standard care. The mean duration of follow up was 4 years and 8 months. No statistically significant difference in the incidence of the primary composite endpoint (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for congestive heart failure) was found [15.7 % in the telmisartan and 17.0 % in the placebo groups with a hazard ratio of 0.92 (95 % CI 0.81 - 1.05, p = 0.22)]. There was evidence for a benefit of telmisartan compared to placebo in the pre-specified secondary composite endpoint of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke [0.87 (95 % CI 0.76 - 1.00, p = 0.048)]. There was no evidence for benefit on cardiovascular mortality (hazard ratio 1.03, 95% CI 0.85 - 1.24).
Cough and angioedema were less frequently reported in patients treated with telmisartan than in patients treated with ramipril, whereas hypotension was more frequently reported with telmisartan.
Combining telmisartan with ramipril did not add further benefit over ramipril or telmisartan alone. CV mortality and all cause mortality were numerically higher with the combination. In addition, there was a significantly higher incidence of hyperkalaemia, renal failure, hypotension and syncope in the combination arm. Therefore the use of a combination of telmisartan and ramipril is not recommended in this population.
In the "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) trial in patients 50 years and older, who recently experienced stroke, an increased incidence of sepsis was noted for telmisartan compared with placebo, 0.70 % vs. 0.49 % [RR 1.43 (95 % confidence interval 1.00-2.06)]; the incidence of fatal sepsis cases was increased for patients taking telmisartan (0.33 %) vs. Patients taking placebo (0.16 %) [RR 2.07 (95 % confidence interval 1.14 - 3.76)]. The observed increased occurrence rate of sepsis associated with the use of telmisartan may be either a chance finding or related to a mechanism not currently known.
Two large randomised, controlled trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) have examined the use of the combination of an ACE-inhibitor with an angiotensin II receptor blocker.
ONTARGET was a study conducted in patients with a history of cardiovascular or cerebrovascular disease, or type 2 diabetes mellitus accompanied by evidence of end-organ damage. VA NEPHRON-D was a study in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. These studies have shown no significant beneficial effect on renal and/or cardiovascular outcomes and mortality, while an increased risk of hyperkalaemia, acute kidney injury and/or hypotension as compared to monotherapy was observed. Given their similar pharmacodynamic properties, these results are also relevant for other ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers.
ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should therefore not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was a study designed to test the benefit of adding aliskiren to a standard therapy of an ACE-inhibitor or an angiotensin II receptor blocker in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, cardiovascular disease, or both. The study was terminated early because of an increased risk of adverse outcomes. Cardiovascular death and stroke were both numerically more frequent in the aliskiren group than in the placebo group and adverse events and serious adverse events of interest (hyperkalaemia, hypotension and renal dysfunction) were more frequently reported in the aliskiren group than in the placebo group.
Hydrochlorothiazide
Hydrochlorothiazide is a thiazide diuretic. The mechanism of the antihypertensive effect of thiazide diuretics is not fully known. Thiazides have an effect on the renal tubular mechanisms of electrolyte reabsorption, directly increasing excretion of sodium and chloride in approximately equivalent amounts. The diuretic action of hydrochlorothiazide reduces plasma voluma, increases plasma renin activity, increases aldosterone secretion, with consequent increases in urinary potassium and bicarbonate loss, and decreases in serum potassium. Presumably through blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system, co-administration telmisartan tends to reverse the potassium loss associated with these diure
With hydrochlorothiazide, onset of diuresis occurs in 2 hours, and peak ef occurs at about 4 hours, while the action persists for approximately 6-12 hours.
Epidemiological studies have shown that long-term treatment v hydrochlorothiazide reduces the risk of cardiovascular mortality and morbidity.
The effects of fixed dose combination of telmisartan/HCTZ on mortality cardiovascular morbidity are currently unknown.
Pharmacokinetic properties
Concomitant administration of hydrochlorothiazide and telmisartan does appear to affect the pharmacokinetics of either substance in healthy subjects.
Absorption:
Telmisartan: Following oral administration peak concentrations of telmisartan reached in 0.5 - 1.5h after dosing. The absolute bioavailability of telmisartan a mg and 160 mg was 42 % and 58 %, respectively. Food slightly reduces bioavailability of telmisartan with a reduction in the area under the plasma concentration time curve (AUC) of about 6 % with the 40 tablet and about 19 % after a 160 mg dose. By 3 hours after administration plas concentrations are similar whether telmisartan is taken fasting or with food. small reduction in AUC is not expected to cause a reduction in the therape efficacy. The pharmacokinetics of orally administered telmisartan are non-lir over doses from 20 160 mg with greater than proportional increases of plas concentrations (C inax and AUC) with increasing doses. Telmisartan does accumulate significantly in plasma on repeated administration.
Hydrochlorothiazide: Following oral administration of Tolucombi p concentrations of hydrochlorothiazide are reached in approximately 1.0-3.0 hc after dosing. Based on cumulative renal excretion of hydrochlorothiazide absolute bioavailability was about 60 %.
Distribution
Telmisartan: Telmisartan is highly bound to plasma proteins (>99.5 %) ma albumin and alpha l-acid glycoprotein. The apparent volume of distribution telmisartan is approximately 500 litres indicating additional tissue binding.
Hydrochlorothiazide: Hydrochlorothiazide is 68 % protein bound in the plasma its apparent volume of distribution is 0.83 -1.141/kg.
Biotransformation:
Telmisartan: is metabolised by conjugation to form a pharmacologically inac acylglucuronide. The glucuronide of the parent compound is the only metab that has been identified in humans. After a single dose of 14C-labelled telmisa the glucuronide represents approximately 11 % of the measured radioactivit plasma. The cytochrome P450 isoenzymes are not involved in the metabolisr telmisartan.
Hydrochlorothiazide: is not metabolised in man.
Elimination:
Telmisartan: Following either intravenous or oral administration of 14C- labe telmisartan most of the administered dose (>97 %) was eliminated in faeces biliary excretion. Only minute amounts were found in urine. Total plasma cleara of telmisartan after oral administration is >1500 ml/mm, Terminal elimination f life was >20 hours.
Hydrochlorothiazide: is excreted almost entirely as unchanged substance in ur About 60 % of the oral dose is eliminated within 48 hours. Renal clearance is at 250 - 300 ml/min. The terminal elimination half-life of hydrochlorothiazide is 10 hours.
Special populations
Elderly:
Pharmacokinetics of telmisartan do not differ between the elderly and th younger than 65 years.
Gender
Plasma concentrations of telmisartan are generally 2 - 3 times higher in fema than in males. In clinical trials however, no significant increases in blood press response or in the incidence of orthostatic hypotension were found in women. dosage adjustment is necessary. There was a trend towards higher plas concentrations of hydrochlorothiazide in female than in male subjects. This is considered to be of clinical relevance.
Renal impairment
Renal excretion does not contribute to the clearance of telmisartan. Based modest experience in patients with mild to moderate renal impairment (creati clearance of 30-60 ml/min, mean about 50 ml/min) no dosage adjustmen necessary in patients with decreased renal function. Telmisartan is not remo from blood by haemodialysis. In patients with impaired renal function the rat hydrochlorothiazide elimination is reduced. In a typical study in patients wit mean creatinine clearance of 90 ml/min the elimination half-life hydrochlorothiazide was increased. In functionally anephric patients elimination half-life is about 34 hours.
Hepatic impairment
Pharmacokinetic studies in patients with hepatic impairment showed an increas absolute bioavailability up to nearly 100 %. The elimination half-life is not chan in patients with hepatic impairment.
Packaging:
Box 4 blisters x 7 tablets.
Storage, shelf life, specification:
Storage: Store in a cool and dry place at temperature below 30 °C, protect f light.
Shelf life: 2 years from manufacturing date.
Standard: In-house

Manufacturer:
KRKA, D.D., NOVO MESTO.
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto, Slovenia.

Registered by:
TENAMYD PHARMA CORP.