

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 57 mg laktos (som monohydrat) och 147,04 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

40 mg/12,5 mg tabletter: Vita till nästan vita eller rosaaktigt vita på ena sidan och rosamarmorade på andra sidan av den tvåskikts bikonvexa ovala tablett, tablettdimensionerna 15 mm x 7 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Tolucombi är en fast kombination (40 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid) som är avsedd för vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Tolucombi ska tas av patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart. Individuell dositering av var och en av de två komponenterna rekommenderas före byte till den fasta kombinationen. När det är lämpligt ur klinisk synpunkt kan byte direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan 80 mg.

#### *Speciella populationer:*

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen ej överstiga Tolucombi 40 mg/12,5 mg en gång dagligen. Tolucombi är inte indicerat till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen. Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

### Äldre patienter

Ingen justering av dosen är nödvändig.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tolucombi för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Tolucombi tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och bör tas med vätska, med eller utan föda.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra sulfonamid-derivat (hydroklortiazid är ett sulfonamid-derivat).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallstas och gallvägsobstruktion.
- Svår nedsättning av leverfunktionen.
- Svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.

Samtidig användning av Tolucombi och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Nedsatt leverfunktion

Tolucombi bör inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan.

Dessutom bör Tolucombi användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre avvikelser i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av Tolucombi hos patienter med nedsatt leverfunktion.

### Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för svår hypotension och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tolucombi ska inte användas till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Det finns ingen erfarenhet av behandling med Tolucombi hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Erfarenhet av behandling med Tolucombi hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen är begränsad. Därför rekommenderas regelbundna kontroller av kaliumnivån, kreatininhalten och serumurat. Ureastegring kan förekomma vid behandling med tiaziddiuretika till patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Intravaskulär hypovolemi

Symtomgivande hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med Tolucombi inleds.

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-systemet

Hos patienter vars kärntonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, ureastegring, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

#### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Tolucombi rekommenderas därför inte.

#### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med stenos i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen, medan hypoglykemi kan inträffa hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika och telmisartan. Blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov.

Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har noterats i samband med behandling med tiaziddiuretika, men inga eller obetydliga effekter har rapporterats vid dosen 12,5 mg, som Tolucombi innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.

#### Elektrolyttrubbningar

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika, bör regelbundna mätningar av serumelektrolyter göras med lämpliga intervall.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler vid rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8).

#### - Hypokalemi

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med telmisartan minska den diuretika-inducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter med stor diures, patienter med otillräcklig oral elektrolyttillförsel och hos patienter med samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) (se avsnitt 4.5).

#### - Hyperkalemi

Däremot kan den antagonism som telmisartan-komponenten i Tolucombi utövar på angiotensin II (AT<sub>1</sub>) receptorer, leda till hyperkalemi. Även om kliniskt signifikant hyperkalemi inte har dokumenterats med Tolucombi, ingår njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus bland riskfaktorerna för hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med Tolucombi (se avsnitt 4.5).

#### - Hyponatremi och hypokloremisk alkalos

Det finns inga tecken på att Tolucombi minskar eller förebygger diuretikainducerad hyponatremi. Brist på klorid är vanligen mild och kräver normalt ingen behandling.

#### - Hyperkalcemi

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium i frånvaro av kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparathyroidism. Tiazider ska utsättas innan undersökningar av parathyroideafunktionen genomförs.

#### - Hypomagnesemi

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

### Sorbitol och laktosmonohydrat

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat och sorbitol. Patienter med sällsynta hereditära problem av fruktosintolerans och/eller galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption skall inte använda detta läkemedel.

### Etniska skillnader

Liksom alla andra angiotensin II receptor-antagonister, ger telmisartan uppenbart mindre effektiv blodtryckssänkning hos svarta patienter än hos icke svarta, troligen pga. en högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni-populationen.

### Övrigt

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

### Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan förekomma hos patienter med eller utan anamnes

på allergi eller bronkialastma, men är mer trolig hos patienter med sådan bakgrund.

Exacerbationer av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazid-diuretika, inklusive hydroklortiazid.

Fall av fotosensitivitet har rapporterats med tiazid-diuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion inträffar under behandlingen, rekommenderas att man avbryter behandlingen. Om återinsättning anses nödvändig, är rekommendationen att skydda exponerade ytor från solen eller artificiellt UVA.

#### Akut myopi och glaukom med slutna kammarvinkel

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i en akut övergående myopi och akut glaukom med slutna kammarvinkel. Symtomen inkluderar akut tillslag av minskad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut glaukom med slutna kammarvinkel kan leda till permanent synnedläggning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut glaukom med slutna kammarvinkel kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Litium

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och toxicitet av litium har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Sällsynta fall har även rapporterats med angiotensin II-antagonister (inklusive Tolucombi). Samtidig behandling med litium och Tolucombi rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Läkemedel som kan medföra kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, penicillin G-natrium, salicylsyra och dess derivat)

Om dessa substanser förskrivs samtidigt som hydroklortiazid-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Dessa läkemedel kan potentiella effekten av hydroklortiazid på serumkalium (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan leda till ökade kaliumnivåer och hyperkalemi (ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel som heparin-natrium)

Om dessa läkemedel förskrivs samtidigt som hydroklortiazid-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Baserat på erfarenhet av användning av läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet, kan samtidig användning av dessa läkemedel leda till ökat serumkalium och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när Tolucombi ges tillsammans med dessa läkemedel som påverkas av förändringar i serumkalium-nivån (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel som kan leda till Torsade de pointes (vilket inkluderar vissa antiarytmika), hypokalemi är en predisponerande faktor för Torsade de pointes.

- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)

- övriga: (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

### Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalis-inducerad arythmi (se avsnitt 4.4).

### Digoxin

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49%) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

### Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den antihypertensiva effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### Diabetesläkemedel (orala antidiabetika och insulin)

Dosjustering av diabetesläkemedlet kan behövas (se avsnitt 4.4).

### Metformin

Metformin bör användas med försiktighet: det finns risk för att lakto-acidos utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

### Kolestyramin och kolestipol

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytar-resiner.

### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (dvs. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika och den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptor-antagonister.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin-II-receptor-antagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av AUC<sub>0-24</sub> och C<sub>max</sub> för ramipril och ramiprilat. Den kliniska relevansen av detta är okänd.

### Blodtryckshöjande aminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av dessa aminer kan minska.

### Icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin)

Effekten av icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan potentieras av hydroklortiazid.

#### Läkemedel för behandling av gikt (t.ex. probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av serumurat. Ökad dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförelse av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

#### Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium pga minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

#### Betablockerare och diazoxid

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider. Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden) kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

#### Amantadin

Tiazider kan leda till ökad risk för biverkningar av amantadin.

#### Cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat):

Tiazider kan leda till minskad renal utsöndring av cytotoxiska läkemedel och potentiära den myelosuppressiva effekten.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiära den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin. Dessutom kan ortostatisk hypotension förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av Tolucombi till gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester



rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentabarriären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under andra och tredje trimestern störa foster/placenta-perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid bör inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

### Amning

Eftersom information saknas angående användning av Tolucombi under amning, rekommenderas inte Tolucombi. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Tolucombi under amning rekommenderas inte. Om Tolucombi används under amning, ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

### Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan eller hydroklortiazid på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vid framförande av fordon och användning av maskiner ska man dock beakta att antihypertensiva läkemedel, såsom Tolucombi, i enstaka fall kan orsaka yrsel och dåsigheit.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är yrsel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ).

Den totala incidensen av rapporterade biverkningar med Tolucombi har visat sig vara likartad den som observerats med enbart telmisartan i randomiserade kliniska studier hos 1471 patienter som randomiserade till behandling med telmisartan plus hydroklortiazid (835) eller enbart telmisartan (636). Biverkningar uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som förekom oftare ( $p \leq 0,05$ ) med telmisartan plus hydroklortiazid än med placebo visas nedan fördelade på systemorganklass. Biverkningar som är kända vid behandling med en av komponenterna, men inte har setts i de kliniska studierna, kan förekomma under behandling med Tolucombi.

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta

<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### Infektioner och infestationer

Sällsynta: Bronkit, faryngit, sinuit

#### Immunsystemet

Sällsynta: Exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus<sup>1</sup>

#### Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hypokalemi

Sällsynta: Hyperurikemi, hyponatremi

#### Psykiska störningar

Mindre vanliga: Ångest

Sällsynta: Depression

#### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel

Mindre vanliga: Synkopé, parestesi

Sällsynta: Insomnia, sömnstörningar

#### Ögon

Sällsynta: Synstörning, dimsyn

#### Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo

#### Hjärtat

Mindre vanliga: Takykardi, arytm

#### Blodkärl

Mindre vanliga: Hypotension, ortostatisk hypotension

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Sällsynta: Respiratorisk påverkan (inklusive pneumonit och lungödem)

#### Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Diarré, muntorrhet, flatulens

Sällsynta: Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, kräkning, gastrit

#### Lever och gallvägar

Sällsynta: Avvikande leverfunktion/levertubbing<sup>2</sup>

#### Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Angioödem (även med dödlig utgång), erythem, pruritus, hudutslag, hyperhidros, urtikaria

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Ryggsmärta, muskelspasmer, myalgi

Sällsynta: Artralgi, muskelkramper, smärta i armar och ben

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Erektill dysfunktion

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga:	Bröstmärta
Sällsynta:	Influensaliknande sjukdom, smärta

#### Undersökningar

Mindre vanliga:	Ökad halt urinsyra i blodet
Sällsynta:	Ökad halt kreatinin och kreatinfosfokinas i blodet, ökad halt leverenzymmer i blodet.

1: Baserat på erfarenhet efter marknadsintroduktion

2: För ytterligare beskrivning se stycket *Beskrivning av vissa biverkningar*

#### *Ytterligare information om de enskilda komponenterna*

De biverkningar som tidigare rapporterats med en av de enskilda komponenterna kan vara potentiella biverkningar för Tolucombi även om detta inte observerats i kliniska studier med detta preparat.

#### Telmisartan:

Biverkningar förekom med likartad frekvens hos patienter behandlade med placebo och telmisartan.

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan (41,4%) var vanligen jämförbar med placebo (43,9%) i placebokontrollerade studier. Följande biverkningar har rapporterats från alla kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension eller patienter 50 år eller äldre med hög risk för kardiovaskulära händelser.

#### Infektioner och infestationer

Mindre vanliga:	Övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion inklusive cystit
Sällsynta:	Sepsis, även med fatal utgång <sup>3</sup>

#### Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga:	Anemi
Sällsynta:	Eosinofili, trombocytopeni

#### Immunsystemet

Sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner
------------	--

#### Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)

#### Hjärtat

Mindre vanliga:	Bradykardi
-----------------	------------

#### Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta:	Somnolens
------------	-----------

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	Hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup>

#### Magtarmkanalen

Sällsynta:	Gastrointestinala besvär
------------	--------------------------

#### Hud och subkutan vävnad

Sällsynta:	Eksem, läkemedelsutslag, toxisk hudruption
------------	--

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: Artros, sensmärta

Njurar och urinvägar  
Mindre vanliga: Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället  
Mindre vanliga: Asteni

Undersökningar  
Sällsynta: Minskat hemoglobin

3: För ytterligare beskrivning, se stycket *Beskrivning av vissa biverkningar*

#### Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra den hypovolemi som kan leda till elektrolytstörningar (se avsnitt 4.4).

Biverkningar med okänd frekvens har rapporterats vid behandling med enbart hydroklortiazid inkluderar:

Infektioner och infestationer  
Ingen känd frekvens: Sialadenit

Blodet och lymfsystemet  
Ingen känd frekvens: Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgsdepression, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni

Immunsystemet  
Ingen känd frekvens: Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet

Endokrina systemet  
Ingen känd frekvens: Diabetes mellitus utan fullgod kontroll

Metabolism och nutrition  
Ingen känd frekvens: Anorexi, aptitförlust, elektrolyttrubbningar, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi

Psykiska störningar  
Ingen känd frekvens: Rastlöshet

Centrala och perifera nervsystemet  
Ingen känd frekvens: Yrsel

Ögon  
Ingen känd frekvens: Gulseende, akut myopati, akut glaukom med slutna kammarvinkel

Blodkärl  
Ingen känd frekvens: Nekrotiserande vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv  
Ingen känd frekvens: Asteni

Magtarmkanalen  
Ingen känd frekvens: Pankreatit, magbesvär

Lever och gallvägar  
Ingen känd frekvens: Hepatocellulär gulsot, kolestatisk gulsot

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Lupusliknande syndrom, fotosensitivitetsreaktioner, hudvaskulit, toxisk epidermal nekrolys

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Kraftlöshet

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: Interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion, glykosuri

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: Pyrexia

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Ökning av triglycerider

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### Avvikande leverfunktion/levertoxicitet

Flest fall av avvikande leverfunktion/levertoxicitet efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

#### Sepsis

I ProFESS studien observerades en förhöjd incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller relaterade till en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt 5.1).

#### Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom i tidsmässigt samband med intag av telmisartan har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns begränsade data beträffande överdosering av telmisartan hos människa. Graden av hur mycket hydroklortiazid som försvinner med hemodialys har inte kunnat fastställas.

#### Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi. Bradykardi, yrsel, kräkningar, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats. Överdoser med hydroklortiazid förknippas med elektrolytförlust (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi som ett resultat av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelpasmer och/eller accentuerad arytmi associerad med samtidig behandling med digitalisglykosider och vissa antiarytmiska läkemedel.

#### Behandling

Telmisartan elimineras inte vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotension uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och

vätskeersättning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, kombinationer, ATC-kod: C09DA07.

Tolucombi är en kombination av en angiotensin II-antagonist, telmisartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa innehållsämnen har en additiv antihypertensiv effekt, d.v.s. reducerar blodtrycket i högre utsträckning än vardera komponenten enbart. Tolucombi en gång dagligen leder till effektiv sänkning av blodtrycket inom det terapeutiska dosintervallet.

Telmisartan är, oralt given, en effektiv och specifik angiotensin II-receptor-subtyp (AT1)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från bindningsställena på AT1-receptorn, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen effekt som partiell agonist vid AT1-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT1-receptorn. Bindningen har lång duration. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteron-nivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade biverkningar.

80 mg telmisartan till friska försökspersoner hämmar nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 - 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålles under långtidsbehandling. Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan lägsta och högsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingen under flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

#### Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten på det kardiovaskulära utfallet av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril hos 25620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärlssjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av tecken på organskada (t.ex. retinopati, vänsterkammerhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), vilket är en grupp som löper risk att drabbas av kardiovaskulära händelser.

Patienter randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502),

patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan (16,7 %) och ramipril (16,5 %) grupperna. Hazard ratio för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10 p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i de fördefinierade sekundära effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo.

I TRANSCEND randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, i övrigt med liknande inkluderingskriterier som i ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n=2954) eller placebo (n=2972), båda givna utöver standardbehandling. Medeltiden till uppföljning var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartan och 17,0 % i placebo gruppen med hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Det fanns tecken på en nytta av telmisartan jämfört med placebo i de fördefinierade sekundära sammansatta effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan med ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt. Kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och svimningar i kombinationsarmen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

I studien ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS) med patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid är ett tiazid-diuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasmarenin-aktivitet, ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serum-kalium. Samtidig användning av telmisartan tenderar att motverka kaliumförlusten vid diuretikabehandling, troligen genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med hydroklortiazid påbörjas diuresen inom 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar, effekten varar 6-12 timmar.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid leder till minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig tillförsel av hydroklortiazid och telmisartan förefaller inte påverka farmakokinetiken av endera substansen hos friska försökspersoner.

### Absorption

Telmisartan: Efter oral tillförsel uppnås maximal plasmakoncentration av telmisartan inom 0,5 - 1,5 timme efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för telmisartan 40 mg resp. 160 mg var 42% resp. 58%. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC<sub>0-∞</sub>) med ca 6% med 40 mg telmisartan och med ca 19% med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Farmakokinetiken av oralt tillfört telmisartan är icke-linjär i dosintervallet 20-160 mg med mer än proportionella ökning av plasmakoncentration (C<sub>max</sub> och AUC) med ökande dos. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad tillförsel.

Hydroklortiazid: Efter oral tillförsel av Tolucombi uppnås maxkoncentrationen av hydroklortiazid ungefär 1,0 – 3,0 timmar efter dosering. Baserat på den kumulativa renala utsöndringen av hydroklortiazid var den absoluta biotillgängligheten ca 60%.

### Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5%), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state (V<sub>dss</sub>) är ungefär 500 liter, vilket tyder på att telmisartan också binder till vävnaderna.

Hydroklortiazid är proteinbundet till 68% och distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

### Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av moderssubstansen är den enda metabolit som har identifierats hos människa. Efter en engångsdos av <sup>14</sup>C-märkt telmisartan representerar glukuroniden 11% av radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450



isoenzymer deltar inte i metaboliseringen av telmisartan.  
Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa.

### Eliminering

Telmisartan: Efter oral eller intravenös tillförel av <sup>14</sup>C-märkt telmisartan elimineras huvuddelen av dosen (> 97%) i faeces, via biliär utsöndring. Endast obetydliga mängder återfanns i urin. Total plasmaclearance av telmisartan efter oral tillförel är > 1500 ml / min. Terminal halveringstid var > 20 timmar.

Hydroklortiazid utsöndras i huvudsak som oförändrad substans i urinen.  
Ca 60% av den orala dosen elimineras inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250-300 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för hydroklortiazid är 10-15 timmar.

### *Speciella patientgrupper*

#### Äldre:

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och patienter under 65 år.

#### Kön:

Plasmakoncentrationen av telmisartan är ungefär 2-3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska studier fann man dock inte någon signifikant skillnad i blodtryckssvar eller incidens av ortostatisk hypotension hos kvinnor. Inga dosjusteringar är nödvändiga. Det finns en trend till högre plasmakoncentrationer av hydroklortiazid hos kvinnor än hos män. Detta anses inte ha klinisk relevans.

#### Nedsatt njurfunktion:

Renal utsöndring bidrar inte till clearance av telmisartan. Baserat på begränsad erfarenhet av patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance 30-60 ml/min, genomsnittsvärde ca 50 ml/min) är det inte nödvändigt med dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Telmisartan elimineras inte från blodet via hemodialys. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är hastigheten av hydroklortiazid-eliminationen reducerad. I en studie med patienter med genomsnittligt kreatininclearance på 90 ml/min ökade eliminationshalveringstiden av hydroklortiazid. Hos patienter utan egen njurfunktion var halveringstiden för eliminationen ca 34 timmar.

#### Nedsatt leverfunktion:

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverinsufficiens.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och hydroklortiazid samtidigt tillfördes till normotensiva råttor och hundar, hade doser jämförbara med den kliniska dosen inga ytterligare effekter, jämfört med de som observerats med endera substansen enbart. De toxikologiska fynd som observerats har ingen relevans för behandling av människor.

Följande toxikologiska fynd är välkända från prekliniska studier med ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister: minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna och gastrointestinala skador. Gastrointestinala sår kunde motverkas/förbättras genom tillägg av oralt given koksaltlösning och gemensamma burar. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Dessa fynd anses bero på den farmakologiska aktiviteten av telmisartan.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råtta och mus. Studier med hydroklortiazid har visat på en genotoxisk eller carcinogen effekt i vissa experimentella modeller. Omfattande klinisk erfarenhet har inte kunnat påvisa något samband mellan behandling med hydroklortiazid och tumörsjukdom. För fostertoxiska effekter av kombinationen telmisartan/hydroklortiazid, se avsnitt 4.6.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hydroxypropylcellulosa  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mannitol  
Meglumin  
Povidon (K30)  
Röd järnoxid (E172)  
Vattenfri kolloidal kisel  
Natriumhydroxid (E524)  
Natriumstearyl fumarat  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 3 år  
Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie): 2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Förvaras i originalförpackningen för att skyddas från ljus.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter i en kartong.  
Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie): 14 och 98 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/821/001  
EU/1/13/821/002  
EU/1/13/821/003  
EU/1/13/821/004  
EU/1/13/821/005  
EU/1/13/821/006  
EU/1/13/821/007  
EU/1/13/821/008  
EU/1/13/821/009  
EU/1/13/821/010  
EU/1/13/821/031

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13 mars 2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 114 mg laktos (som monohydrat) och 294,08 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

80 mg/12,5 mg tabletter: Vita till nästan vita eller rosaaktigt vita på ena sidan och rosamarmorade på andra sidan av den tvåskikts bikonvexa ovala tablett, tablettdimensionerna 18 mm x 9 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Tolucombi är en fast kombination (80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid) som är avsedd för vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Tolucombi ska tas av patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart. Individuell dositering av var och en av de två komponenterna rekommenderas före byte till den fasta kombinationen. När det är lämpligt ur klinisk synpunkt kan byte direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan 80 mg.

#### *Speciella populationer:*

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen ej överstiga Tolucombi 40 mg/12,5 mg en gång dagligen. Tolucombi är inte indicerat till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen. Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

### Äldre patienter

Ingen justering av dosen är nödvändig.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tolucombi för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Tolucombi tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och bör tas med vätska, med eller utan föda.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra sulfonamid-derivat (hydroklortiazid är ett sulfonamid-derivat).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallstas och gallvägsobstruktion.
- Svår nedsättning av leverfunktionen.
- Svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.

Samtidig användning av Tolucombi och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Nedsatt leverfunktion

Tolucombi bör inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan.

Dessutom bör Tolucombi användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre avvikelser i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av Tolucombi hos patienter med nedsatt leverfunktion.

### Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för svår hypotension och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tolucombi ska inte användas till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Det finns ingen erfarenhet av behandling med Tolucombi hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Erfarenhet av behandling med Tolucombi hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen är begränsad. Därför rekommenderas regelbundna kontroller av kaliumnivån, kreatininhalten och serumurat. Ureastegring kan förekomma vid behandling med tiaziddiuretika till patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Intravaskulär hypovolemi

Symtomgivande hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med Tolucombi inleds.

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-systemet

Hos patienter vars kärklonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, ureastegring, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

#### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Tolucombi rekommenderas därför inte.

#### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med stenosis i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen, medan hypoglykemi kan inträffa hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika och telmisartan. Blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har noterats i samband med behandling med tiaziddiuretika, men inga eller obetydliga effekter har rapporterats vid dosen 12,5 mg, som Tolucombi innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.

#### Elektrolyttrubbningar

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika, bör regelbundna mätningar av

serumelektrolyter göras med lämpliga intervall.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler vid rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8).

#### - Hypokalemi

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med telmisartan minska den diuretika-inducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter med stor diures, patienter med otillräcklig oral elektrolyttillförsel och hos patienter med samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) (se avsnitt 4.5).

#### - Hyperkalemi

Däremot kan den antagonism som telmisartan-komponenten i Tolucombi utövar på angiotensin II (AT<sub>1</sub>) receptorer, leda till hyperkalemi. Även om kliniskt signifikant hyperkalemi inte har dokumenterats med Tolucombi, ingår njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus bland riskfaktorerna för hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med Tolucombi (se avsnitt 4.5).

#### - Hyponatremi och hypokloremisk alkalos

Det finns inga tecken på att Tolucombi minskar eller förebygger diuretikainducerad hyponatremi. Brist på klorid är vanligen mild och kräver normalt ingen behandling.

#### - Hyperkalcemi

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium i frånvaro av kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparathyroidism. Tiazider ska utsättas innan undersökningar av parathyroideafunktionen genomförs.

#### - Hypomagnesemi

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

### Sorbitol och laktosmonohydrat

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat och sorbitol. Patienter med sällsynta hereditära problem av fruktosintolerans och/eller galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption skall inte använda detta läkemedel.

### Etniska skillnader

Liksom alla andra angiotensin II receptor-antagonister, ger telmisartan uppenbart mindre effektiv blodtryckssänkning hos svarta patienter än hos icke svarta, troligen pga. en högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni-populationen.

### Övrigt

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

### Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan förekomma hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mer trolig hos patienter med sådan bakgrund.

Exacerbationer av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazid-diuretika, inklusive hydroklortiazid.

Fall av fotosensitivitet har rapporterats med tiazid-diuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion inträffar under behandlingen, rekommenderas att man avbryter behandlingen. Om återinsättning anses nödvändig, är rekommendationen att skydda exponerade ytor från solen eller artificiellt UVA.

#### Akut myopi och glaukom med slutet kammarvinkel

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i en akut övergående myopi och akut glaukom med slutet kammarvinkel. Symtomen inkluderar akut tillslag av minskad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut glaukom med slutet kammarvinkel kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut glaukom med slutet kammarvinkel kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Litium

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och toxicitet av litium har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Sällsynta fall har även rapporterats med angiotensin II-antagonister (inklusive Tolucombi). Samtidig behandling med litium och Tolucombi rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Läkemedel som kan medföra kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, penicillin G-natrium, salicylsyra och dess derivat)

Om dessa substanser förskrivs samtidigt som hydroklortiazid-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Dessa läkemedel kan potentiella effekten av hydroklortiazid på serumkalium (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan leda till ökade kaliumnivåer och hyperkalemi (ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel som heparin-natrium)

Om dessa läkemedel förskrivs samtidigt som hydroklortiazid-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Baserat på erfarenhet av användning av läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet, kan samtidig användning av dessa läkemedel leda till ökat serumkalium och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när Tolucombi ges tillsammans med dessa läkemedel som påverkas av förändringar i serumkalium-nivån (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel som kan leda till Torsade de pointes (vilket inkluderar vissa antiarytmika), hypokalemi är en predisponerande faktor för Torsade de pointes.

- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga: (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin,



sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

### Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalis-inducerad arytm (se avsnitt 4.4).

### Digoxin

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49%) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

### Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den antihypertensiva effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### Diabetesläkemedel (orala antidiabetika och insulin)

Dosjustering av diabetesläkemedlet kan behövas (se avsnitt 4.4).

### Metformin

Metformin bör användas med försiktighet: det finns risk för att lakto-acidos utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

### Kolestyramin och kolestipol

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytar-resiner.

### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (d.v.s. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika och den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptor-antagonister.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin-II-receptor-antagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av AUC<sub>0-24</sub> och C<sub>max</sub> för ramipril och ramiprilat. Den kliniska relevansen av detta är okänd.

### Blodtryckshöjande aminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av dessa aminer kan minska.

### Icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin)

Effekten av icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan potentieras av hydroklortiazid.

#### Läkemedel för behandling av gikt (t.ex. probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av serumurat. Ökad dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförsel av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

#### Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium pga minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

#### Betablockerare och diazoxid

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden) kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

#### Amantadin

Tiazider kan leda till ökad risk för biverkningar av amantadin.

#### Cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan leda till minskad renal utsöndring av cytotoxiska läkemedel och potentiära den myelosuppressiva effekten.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiära den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin. Dessutom kan ortostatisk hypotension förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av Tolucombi till gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester

rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentabariären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under andra och tredje trimestern störa foster/placenta-perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid bör inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

### Amning

Eftersom information saknas angående användning av Tolucombi under amning, rekommenderas inte Tolucombi. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Tolucombi under amning rekommenderas inte. Om Tolucombi används under amning, ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

### Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan eller hydroklortiazid på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vid framförande av fordon och användning av maskiner ska man dock beakta att antihypertensiva läkemedel, såsom Tolucombi, i enstaka fall kan orsaka yrsel och dåsighet.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är yrsel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ).

Den totala incidensen av rapporterade biverkningar med Tolucombi har visat sig vara likartad den som observerats med enbart telmisartan i randomiserade kliniska studier hos 1471 patienter som randomiserade till behandling med telmisartan plus hydroklortiazid (835) eller enbart telmisartan (636). Biverkningar uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som förekom oftare ( $p \leq 0,05$ ) med telmisartan plus hydroklortiazid än med placebo visas nedan fördelade på systemorganklass. Biverkningar som är kända vid behandling med en av komponenterna, men inte har setts i de kliniska studierna, kan förekomma under behandling med Tolucombi.

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta

<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### Infektioner och infestationer

Sällsynta: Bronkit, faryngit, sinuit

#### Immunsystemet

Sällsynta: Exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus<sup>1</sup>

#### Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hypokalemi

Sällsynta: Hyperurikemi, hyponatremi

#### Psykiska störningar

Mindre vanliga: Ångest

Sällsynta: Depression

#### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel

Mindre vanliga: Synkopé, parestesi

Sällsynta: Insomnia, sömnstörningar

#### Ögon

Sällsynta: Synstörning, dimsyn

#### Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo

#### Hjärtat

Mindre vanliga: Takykardi, arytm

#### Blodkärl

Mindre vanliga: Hypotension, ortostatisk hypotension

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Sällsynta: Respiratorisk påverkan (inklusive pneumonit och lungödem)

#### Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Diarré, muntorrhet, flatulens

Sällsynta: Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, kräkning, gastrit

#### Lever och gallvägar

Sällsynta: Avvikande leverfunktion/leverbubning<sup>2</sup>

#### Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Angioödem (även med dödlig utgång), erythem, pruritus, hudutslag, hyperhidros, urtikaria

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Ryggsmärta, muskelspasmer, myalgi

Sällsynta: Artralgi, muskeltkramp, smärta i armar och ben

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Erektill dysfunktion

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga:	Bröstmärta
Sällsynta:	Influensaliknande sjukdom, smärta

#### Undersökningar

Mindre vanliga:	Ökad halt urinsyra i blodet
Sällsynta:	Ökad halt kreatinin och kreatinfosfokinas i blodet, ökad halt leverenzymmer i blodet.

1: Baserat på erfarenhet efter marknadsintroduktion

2: För ytterligare beskrivning se stycket *Beskrivning av vissa biverkningar*

#### *Ytterligare information om de enskilda komponenterna*

De biverkningar som tidigare rapporterats med en av de enskilda komponenterna kan vara potentiella biverkningar för Tolucombi även om detta inte observerats i kliniska studier med detta preparat.

#### Telmisartan:

Biverkningar förekom med likartad frekvens hos patienter behandlade med placebo och telmisartan.

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan (41,4%) var vanligen jämförbar med placebo (43,9%) i placebokontrollerade studier. Följande biverkningar har rapporterats från alla kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension eller patienter 50 år eller äldre med hög risk för kardiovaskulära händelser.

#### Infektioner och infestationer

Mindre vanliga:	Övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion inklusive cystit
Sällsynta:	Sepsis, även med fatal utgång <sup>3</sup>

#### Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga:	Anemi
Sällsynta:	Eosinofili, trombocytopeni

#### Immunsystemet

Sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner
------------	--

#### Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)

#### Hjärtat

Mindre vanliga:	Bradykardi
-----------------	------------

#### Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta:	Somnolens
------------	-----------

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	Hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup>

#### Magtarmkanalen

Sällsynta:	Gastrointestinala besvär
------------	--------------------------

#### Hud och subkutan vävnad

Sällsynta:	Eksem, läkemedelsutslag, toxisk hudruption
------------	--

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: Artros, sensmärta

Njurar och urinvägar  
Mindre vanliga: Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället  
Mindre vanliga: Asteni

Undersökningar  
Sällsynta: Minskat hemoglobin

3: För ytterligare beskrivning, se stycket *Beskrivning av vissa biverkningar*

#### Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra den hypovolemi som kan leda till elektrolytstörningar (se avsnitt 4.4).

Biverkningar med okänd frekvens har rapporterats vid behandling med enbart hydroklortiazid inkluderar:

Infektioner och infestationer  
Ingen känd frekvens: Sialadenit

Blodet och lymfsystemet  
Ingen känd frekvens: Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgsdepression, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni

Immunsystemet  
Ingen känd frekvens: Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet

Endokrina systemet  
Ingen känd frekvens: Diabetes mellitus utan fullgod kontroll

Metabolism och nutrition  
Ingen känd frekvens: Anorexi, aptitförlust, elektrolyttrubbningar, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi

Psykiska störningar  
Ingen känd frekvens: Rastlöshet

Centrala och perifera nervsystemet  
Ingen känd frekvens: Yrsel

Ögon  
Ingen känd frekvens: Gulseende, akut myopi, akut glaukom med slutna kammarvinkel

Blodkärl  
Ingen känd frekvens: Nekrotiserande vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv  
Ingen känd frekvens: Asteni

Magtarmkanalen  
Ingen känd frekvens: Pankreatit, magbesvär

Lever och gallvägar  
Ingen känd frekvens: Hepatocellulär gulsot, kolestatisk gulsot

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Lupusliknande syndrom, fotosensitivitetsreaktioner, hudvaskulit, toxisk epidermal nekrolys

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Kraftlöshet

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: Interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion, glykosuri

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: Pyrexia

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Ökning av triglycerider

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### Avvikande leverfunktion/leverbubning

Flest fall av avvikande leverfunktion/leverbubning efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

#### Sepsis

I ProFESS studien observerades en förhöjd incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller relaterade till en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt 5.1).

#### Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom i tidsmässigt samband med intag av telmisartan har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns begränsade data beträffande överdosering av telmisartan hos människa. Graden av hur mycket hydroklortiazid som försvinner med hemodialys har inte kunnat fastställas.

#### Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi. Bradykardi, yrsel, kräkningar, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats. Överdoser med hydroklortiazid förknippas med elektrolytförlust (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi som ett resultat av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelpasmer och/eller accentuerad arytmi associerad med samtidig behandling med digitalisglykosider och vissa antiarytmiska läkemedel.

#### Behandling

Telmisartan elimineras inte vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotension uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och

vätskeersättning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, kombinationer, ATC-kod: C09DA07.

Tolucombi är en kombination av en angiotensin II-antagonist, telmisartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa innehållsämnen har en additiv antihypertensiv effekt, d.v.s. reducerar blodtrycket i högre utsträckning än vardera komponenten enbart. Tolucombi en gång dagligen leder till effektiv sänkning av blodtrycket inom det terapeutiska dosintervallet.

Telmisartan är, oralt given, en effektiv och specifik angiotensin II-receptor-subtyp (AT1)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från bindningsställena på AT1-receptorn, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen effekt som partiell agonist vid AT1-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT1-receptorn. Bindningen har lång duration. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteron-nivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade biverkningar.

80 mg telmisartan till friska försökspersoner hämmar nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 - 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålls under långtidsbehandling. Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan lägsta och högsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingen under flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

#### Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten på det kardiovaskulära utfallet av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril hos 25620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärlssjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av tecken på organskada (t.ex. retinopati, vänsterkammarhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), vilket är en grupp som löper risk att drabbas av kardiovaskulära händelser.

Patienter randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502),



patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan (16,7 %) och ramipril (16,5 %) grupperna. Hazard ratio för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10 p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i de fördefinierade sekundära effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo.

I TRANSCEND randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, i övrigt med liknande inkluderingskriterier som i ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n=2954) eller placebo (n=2972), båda givna utöver standardbehandling. Medeltiden till uppföljning var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartan och 17,0 % i placebo gruppen med hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Det fanns tecken på en nytta av telmisartan jämfört med placebo i de fördefinierade sekundära sammansatta effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan med ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt. Kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och svimningar i kombinationsarmen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

I studien ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS) med patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid är ett tiazid-diuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasmarenin-aktivitet, ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serum-kalium. Samtidig användning av telmisartan tenderar att motverka kaliumförlusten vid diuretikabehandling, troligen genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med hydroklortiazid påbörjas diuresen inom 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar, effekten varar 6-12 timmar. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid leder till minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig tillförsel av hydroklortiazid och telmisartan förefaller inte påverka farmakokinetiken av endera substansen hos friska försökspersoner.

### Absorption

Telmisartan: Efter oral tillförsel uppnås maximal plasmakoncentration av telmisartan inom 0,5 - 1,5 timme efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för telmisartan 40 mg resp. 160 mg var 42% resp. 58%. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC<sub>0-∞</sub>) med ca 6% med 40 mg telmisartan och med ca 19% med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Farmakokinetiken av oralt tillfört telmisartan är icke-linjär i dosintervallet 20-160 mg med mer än proportionella ökning av plasmakoncentration (C<sub>max</sub> och AUC) med ökande dos. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad tillförsel.

Hydroklortiazid: Efter oral tillförsel av Tolucombi uppnås maxkoncentrationen av hydroklortiazid ungefär 1,0 – 3,0 timmar efter dosering. Baserat på den kumulativa renala utsöndringen av hydroklortiazid var den absoluta biotillgängligheten ca 60%.

### Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5%), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state (V<sub>dss</sub>) är ungefär 500 liter, vilket tyder på att telmisartan också binder till vävnaderna. Hydroklortiazid är proteinbundet till 68% och distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

### Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av moderssubstansen är den enda metabolit som har identifierats hos människa. Efter en engångsdos av <sup>14</sup>C-märkt telmisartan representerar glukuroniden 11% av radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450

isoenzymer deltar inte i metaboliseringen av telmisartan.  
Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa.

### Eliminering

Telmisartan: Efter oral eller intravenös tillförel av <sup>14</sup>C-märkt telmisartan elimineras huvuddelen av dosen (> 97%) i faeces, via biliär utsöndring. Endast obetydliga mängder återfanns i urin. Total plasmaclearance av telmisartan efter oral tillförel är > 1500 ml / min. Terminal halveringstid var > 20 timmar.

Hydroklortiazid utsöndras i huvudsak som oförändrad substans i urinen.  
Ca 60% av den orala dosen elimineras inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250-300 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för hydroklortiazid är 10-15 timmar.

### *Speciella patientgrupper*

#### Äldre:

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och patienter under 65 år.

#### Kön:

Plasmakoncentrationen av telmisartan är ungefär 2-3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska studier fann man dock inte någon signifikant skillnad i blodtryckssvar eller incidens av ortostatisk hypotension hos kvinnor. Inga dosjusteringar är nödvändiga. Det finns en trend till högre plasmakoncentrationer av hydroklortiazid hos kvinnor än hos män. Detta anses inte ha klinisk relevans.

#### Nedsatt njurfunktion:

Renal utsöndring bidrar inte till clearance av telmisartan. Baserat på begränsad erfarenhet av patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance 30-60 ml/min, genomsnittsvärde ca 50 ml/min) är det inte nödvändigt med dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Telmisartan elimineras inte från blodet via hemodialys. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är hastigheten av hydroklortiazid-eliminationen reducerad. I en studie med patienter med genomsnittligt kreatininclearance på 90 ml/min ökade eliminationshalveringstiden av hydroklortiazid. Hos patienter utan egen njurfunktion var halveringstiden för eliminationen ca 34 timmar.

#### Nedsatt leverfunktion:

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverinsufficiens.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och hydroklortiazid samtidigt tillfördes till normotensiva råttor och hundar, hade doser jämförbara med den kliniska dosen inga ytterligare effekter, jämfört med de som observerats med endera substansen enbart. De toxikologiska fynd som observerats har ingen relevans för behandling av människor.

Följande toxikologiska fynd är välkända från prekliniska studier med ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister: minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna och gastrointestinala skador. Gastrointestinala sår kunde motverkas/förbättras genom tillägg av oralt given koksaltlösning och gemensamma burar. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Dessa fynd anses bero på den farmakologiska aktiviteten av telmisartan.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus. Studier med hydroklortiazid har visat på en genotoxisk eller carcinogen effekt i vissa experimentella modeller. Omfattande klinisk erfarenhet har inte kunnat påvisa något samband mellan behandling med hydroklortiazid och tumörsjukdom. För fostertoxiska effekter av kombinationen telmisartan/hydroklortiazid, se avsnitt 4.6.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hydroxypropylcellulosa  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mannitol  
Meglumin  
Povidon (K30)  
Röd järnoxid (E172)  
Vattenfri kolloidal kisel  
Natriumhydroxid (E524)  
Natriumstearyl fumarat  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 3 år  
Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie): 2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Förvaras i originalförpackningen för att skyddas från ljus.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter i en kartong.  
Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie): 14 och 98 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/821/011  
EU/1/13/821/012  
EU/1/13/821/013  
EU/1/13/821/014  
EU/1/13/821/015  
EU/1/13/821/016  
EU/1/13/821/017  
EU/1/13/821/018  
EU/1/13/821/019  
EU/1/13/821/020  
EU/1/13/821/032

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13 mars 2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 25 mg hydroklortiazid.

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 114 mg laktos (som monohydrat) och 294,08 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

80 mg/25 mg tabletter: Vita till gulaktigt vita på ena sidan och gulmarmorade på andra sidan av den tvåskiktade bikonvexa ovala tablettens, tablettens dimensionerna 18 mm x 9 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Tolucombi är en fast kombination (80 mg telmisartan/25 mg hydroklortiazid) som är avsedd för vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid) eller vuxna som tidigare stabiliserats med telmisartan och hydroklortiazid separat.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Tolucombi ska tas av patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan enbart. Individuell dositering av var och en av de två komponenterna rekommenderas före byte till den fasta kombinationen. När det är lämpligt ur klinisk synpunkt kan byte direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

- Tolucombi 80 mg/25 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid) eller vuxna som tidigare stabiliserats med telmisartan och hydroklortiazid separat.

Tolucombi finns även i doserna 40 mg/12,5 mg och 80 mg/12,5 mg.

#### *Speciella populationer:*

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen ej överstiga Tolucombi

40 mg/12,5 mg en gång dagligen. Tolucombi är inte indicerat till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen. Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Äldre patienter

Ingen justering av dosen är nödvändig.

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tolucombi för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Tolucombi tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och bör tas med vätska, med eller utan föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra sulfonamid-derivat (hydroklortiazid är ett sulfonamid-derivat).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallstas och gallvägsobstruktion.
- Svår nedsättning av leverfunktionen.
- Svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.

Samtidig användning av Tolucombi och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### Nedsatt leverfunktion

Tolucombi bör inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan.

Dessutom bör Tolucombi användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre avvikelser i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av Tolucombi hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för svår hypotension och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tolucombi ska inte användas till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Det finns ingen erfarenhet av behandling med Tolucombi hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Erfarenhet av behandling med Tolucombi hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen är begränsad, därför rekommenderas regelbundna kontroller av kaliumnivån, kreatininhalten och serumurat. Ureastegring kan förekomma vid behandling med tiaziddiuretika till patienter med nedsatt njurfunktion.

### Intravaskulär hypovolemi

Symtomgivande hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med Tolucombi inleds.

### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-systemet

Hos patienter vars kärllonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, ureastegring, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Tolucombi rekommenderas därför inte.

### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med stenosis i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

### Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen, medan hypoglykemi kan inträffa hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika och telmisartan. Blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har noterats i samband med behandling med tiaziddiuretika, men inga eller obetydliga effekter har rapporterats vid dosen 12,5 mg, som Tolucombi innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.



## Elektrolytrubbningar

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika, bör regelbundna mätningar av serumelektrolyter göras med lämpliga intervall.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler vid rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom som illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8).

### - Hypokalemi

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med telmisartan minska den diuretika-inducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter med stor diures, patienter med otillräcklig oral elektrolyttillförsel och hos patienter med samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) (se avsnitt 4.5).

### - Hyperkalemi

Däremot kan den antagonism som telmisartan-komponenten i Tolucombi utövar på angiotensin II (AT<sub>1</sub>) receptorer, leda till hyperkalemi. Även om kliniskt signifikant hyperkalemi inte har dokumenterats med Tolucombi, ingår njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus bland riskfaktorerna för hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med Tolucombi (se avsnitt 4.5).

### - Hyponatremi och hypokloremisk alkalos

Det finns inga tecken på att Tolucombi minskar eller förebygger diuretikainducerad hyponatremi. Brist på klorid är vanligen mild och kräver normalt ingen behandling.

### - Hyperkalcemi

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium i frånvaro av kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparathyroidism. Tiazider ska utsättas innan undersökningar av parathyroideafunktionen genomförs.

### - Hypomagnesemi

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

## Sorbitol och laktosmonohydrat

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat och sorbitol. Patienter med sällsynta hereditära problem av fruktosintolerans och/eller galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption skall inte använda detta läkemedel.

## Etniska skillnader

Liksom alla andra angiotensin II receptor-antagonister, ger telmisartan uppenbart mindre effektiv blodtryckssänkning hos svarta patienter än hos icke svarta, troligen pga. en högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni-populationen.

## Övrigt

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

## Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan förekomma hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mer trolig hos patienter med sådan bakgrund. Exacerbationer av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazid-diuretika, inklusive hydroklortiazid.

Fall av fotosensitivitet har rapporterats med tiazid-diuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion inträffar under behandlingen, rekommenderas att man avbryter behandlingen. Om återinsättning anses nödvändig, är rekommendationen att skydda exponerade ytor från solen eller artificiellt UVA.

#### Akut myopi och glaukom med slutet kammarvinkel

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i en akut övergående myopi och akut glaukom med slutet kammarvinkel. Symtomen inkluderar akut tillslag av minskad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut glaukom med slutet kammarvinkel kan leda till permanent synnedsettning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut glaukom med slutet kammarvinkel kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Litium

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och toxicitet av litium har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Sällsynta fall har även rapporterats med angiotensin II-antagonister (inklusive Tolucombi). Samtidig behandling med litium och Tolucombi rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Läkemedel som kan medföra kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, penicillin G-natrium, salicylsyra och dess derivat).

Om dessa substanser förskrivs samtidigt som hydroklortiazid-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Dessa läkemedel kan potentiella effekten av hydroklortiazid på serumkalium (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan leda till ökade kaliumnivåer och hyperkalemi (ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel som heparin-natrium).

Om dessa läkemedel förskrivs samtidigt som hydroklortiazid-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Baserat på erfarenhet av användning av läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet, kan samtidig användning av dessa läkemedel leda till ökat serumkalium och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när Tolucombi ges tillsammans med dessa läkemedel som påverkas av förändringar i serumkalium-nivån (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel som kan leda till Torsade de pointes (vilket inkluderar vissa antiarytmika), hypokalemi är en predisponerande faktor för Torsade de pointes.

- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin,

- cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga: (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV.)

### Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalis-inducerad arythmi (se avsnitt 4.4).

### Digoxin

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49%) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

### Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den antihypertensiva effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### Diabetesläkemedel (orala antidiabetika och insulin)

Dosjustering av diabetesläkemedlet kan behövas (se avsnitt 4.4).

### Metformin

Metformin bör användas med försiktighet: det finns risk för att lakto-acidos utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

### Kolestyramin och kolestipol

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytar-resiner.

### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (d.v.s. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika och den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptor-antagonister.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin-II-receptor-antagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av AUC<sub>0-24</sub> och C<sub>max</sub> för ramipril och ramiprilat. Den kliniska relevansen av detta är okänd.

### Blodtryckshöjande aminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av dessa aminer kan minska.

### Icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin)

Effekten av icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan potentieras av hydroklortiazid.

### Läkemedel för behandling av gikt (t.ex. probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av serumurat. Ökad dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförsel av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

### Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium pga minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

### Betablockerare och diazoxid

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden) kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

### Amantadin

Tiazider kan leda till ökad risk för biverkningar av amantadin.

### Cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan leda till minskad renal utsöndring av cytotoxiska läkemedel och potentiära den myelosuppressiva effekten.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiära den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin. Dessutom kan ortostatisk hypotension förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av Tolucombi till gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och

neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentabarriären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under andra och tredje trimestern störa foster/placenta-perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid bör inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

### Amning

Eftersom information saknas angående användning av Tolucombi under amning, rekommenderas inte Tolucombi. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Tolucombi under amning rekommenderas inte. Om Tolucombi används under amning, ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

### Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan eller hydroklortiazid på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vid framförande av fordon och användning av maskiner ska man dock beakta att antihypertensiva läkemedel, såsom Tolucombi, i enstaka fall kan orsaka yrsel och dåsigheit.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är yrsel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ).

Den totala incidensen och trenderna av rapporterade biverkningar med telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg har visat sig vara likartade telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/12,5 mg. Biverkningar uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som förekom oftare ( $p \leq 0,05$ ) med telmisartan plus hydroklortiazid än med placebo visas nedan fördelade på systemorganklass. Biverkningar som är kända vid behandling med en av komponenterna, men inte har setts i de kliniska studierna, kan förekomma under behandling med Tolucombi.

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq$

1/100, < 1/10); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000), mycket sällsynta < 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### Infektioner och infestationer

Sällsynta: Bronkit, faryngit, sinuit

#### Immunsystemet

Sällsynta: Exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus<sup>1</sup>

#### Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hypokalemi

Sällsynta: Hyperurikemi, hyponatremi

#### Psykiska störningar

Mindre vanliga: Ångest

Sällsynta: Depression

#### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel

Mindre vanliga: Synkopé, parestesi

Sällsynta: Insomnia, sömnstörningar

#### Ögon

Sällsynta: Synstörning, dimsyn

#### Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo

#### Hjärtat

Mindre vanliga: Takykardi, arytm

#### Blodkärl

Mindre vanliga: Hypotension, ortostatisk hypotension

#### Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Sällsynta: Respiratorisk påverkan (inklusive pneumonit och lungödem)

#### Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Diarré, muntorrhet, flatulens

Sällsynta: Buksmäta, förstoppning, dyspepsi, kräkning, gastrit

#### Lever och gallvägar

Sällsynta: Avvikande leverfunktion/leverbubning<sup>2</sup>

#### Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Angioödem (även med dödlig utgång), erythem, pruritus, hudutslag, hyperhidros, urtikaria

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Ryggsmärta, muskelspasmer, myalgi

Sällsynta: Artralgi, muskelkramper, smärta i armar och ben

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Erektill dysfunktion

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga:	Bröstsmärta
Sällsynta:	Influensaliknande sjukdom, smärta

#### Undersökningar

Mindre vanliga:	Ökad halt urinsyra i blodet
Sällsynta:	Ökad halt kreatinin och kreatinfosfokinas i blodet, ökad halt leverenzymmer i blodet.

1: Baserat på erfarenhet efter marknadsintroduktion

2: För ytterligare beskrivning se stycket *Beskrivning av vissa biverkningar*

#### *Ytterligare information om de enskilda komponenterna*

De biverkningar som tidigare rapporterats med en av de enskilda komponenterna kan vara potentiella biverkningar för Tolucombi även om detta inte observerats i kliniska studier med detta preparat.

#### Telmisartan:

Biverkningar förekom med likartad frekvens hos patienter behandlade med placebo och telmisartan.

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan (41,4%) var vanligen jämförbar med placebo (43,9%) i placebokontrollerade studier. Följande biverkningar har rapporterats från alla kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension eller patienter 50 år eller äldre med hög risk för kardiovaskulära händelser.

#### Infektioner och infestationer

Mindre vanliga:	Övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion inklusive cystit
Sällsynta:	Sepsis, även med fatal utgång <sup>3</sup>

#### Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga:	Anemi
Sällsynta:	Eosinofili, trombocytopeni

#### Immunsystemet

Sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner
------------	--

#### Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)

#### Hjärtat

Mindre vanliga:	Bradykardi
-----------------	------------

#### Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta:	Somnolens
------------	-----------

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	Hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup>

#### Magtarmkanalen

Sällsynta:	Gastrointestinala besvär
------------	--------------------------

#### Hud och subkutan vävnad

Sällsynta:	Eksem, läkemedelsutslag, toxisk hudruption
------------	--

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: Artros, sensmärta

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Asteni

Undersökningar

Sällsynta: Minskat hemoglobin

3: För ytterligare beskrivning, se stycket *Beskrivning av vissa biverkningar*

#### Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra den hypovolemi som kan leda till elektrolytstörningar (se avsnitt 4.4).

Biverkningar med okänd frekvens har rapporterats vid behandling med enbart hydroklortiazid inkluderar:

Infektioner och infestationer

Ingen känd frekvens: Sialadenit

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens: Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgsdepression, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Diabetes mellitus utan fullgod kontroll

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: Anorexi, aptitförlust, elektrolyttrubbningar, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Rastlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: Yrsel

Ögon

Ingen känd frekvens: Gulseende, akut myopi, akut glaukom med slutna kammarvinkel

Blodkärl

Ingen känd frekvens: Nekrotiserande vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Asteni

Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens: Pankreatit, magbesvär

Lever och gallvägar



Ingen känd frekvens:	Hepatocellulär gulsot, kolestatisk gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens:	Lupusliknande syndrom, fotosensitivitetsreaktioner, hudvaskulit, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens:	Kraftlöshet
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens:	Interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion, glykosuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens:	Pyrexia
Undersökningar	
Ingen känd frekvens:	Ökning av triglycerider

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### Avvikande leverfunktion/levertoxicitet

Flest fall av avvikande leverfunktion/levertoxicitet efter marknadsintroduktion av telmisartan har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

#### Sepsis

I ProFESS studien observerades en förhöjd incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller relaterade till en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt 5.1).

#### Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom i tidsmässigt samband med intag av telmisartan har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns begränsade data beträffande överdosering av telmisartan hos människa. Graden av hur mycket hydroklortiazid som försvinner med hemodialys har inte kunnat fastställas.

#### Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi. Bradykardi, yrsel, kräkningar, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats. Överdoser med hydroklortiazid förknippas med elektrolytförlust (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi som ett resultat av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuerad arytmi associerad med samtidig behandling med digitalisglykosider och vissa antiarytmiska läkemedel.

#### Behandling

Telmisartan elimineras inte vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas

ofta. Om hypotension uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, kombinationer, ATC-kod: C09DA07.

Tolucombi är en kombination av en angiotensin II-antagonist, telmisartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa innehållsämnen har en additiv antihypertensiv effekt, d.v.s. reducerar blodtrycket i högre utsträckning än vardera komponenten enbart. Tolucombi en gång dagligen leder till effektiv sänkning av blodtrycket inom det terapeutiska dosintervallet.

Telmisartan är, oralt given, en effektiv och specifik angiotensin II-receptor-subtyp (AT1)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från bindningsställena på AT1-receptorn, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen effekt som partiell agonist vid AT1-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT1-receptorn. Bindningen har lång duration. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT2 och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteron-nivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade biverkningar.

80 mg telmisartan till friska försökspersoner hämmar nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 - 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålls under långtidsbehandling. Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan lägsta och högsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

I en dubbelblind kontrollerad klinisk studie (n=687 patienter utvärderade med avseende på effekt) med non-responders till kombinationen 80 mg/12,5mg sågs en ökning i den blodtryckssänkande effekten med 2,7/7,6 mmHg (systoliskt blodtryck/diastoliskt blodtryck) vid behandling med kombinationen 80 mg/25 mg jämfört med fortsatt behandling med kombinationen 80 mg/12,5 mg (skillnad i anpassade medelvärden från baslinjen). I en uppföljande studie med kombinationen 80 mg/12,5 mg minskade blodtrycket ytterligare (resulterande i en generell minskning med 11,5/9,9 mmHg (systoliskt blodtryck/diastoliskt blodtryck)).

I en poolad analys av två liknande 8 veckors dubbelblinda placebokontrollerade studier jämfört med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (n=2121 patienter utvärderade med avseende på effekt) sågs en signifikant större blodtryckssänkande effekt med 2,2/1,2 mmHg (systoliskt blodtryck/diastoliskt blodtryck) med förmån för kombinationen telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg (skillnad i anpassade medelvärden från baslinjen).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån

före behandlingen under flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

#### Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten på det kardiovaskulära utfallet av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril hos 25620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av tecken på organskada (t.ex. retinopati, vänsterkammahypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), vilket är en grupp som löper risk att drabbas av kardiovaskulära händelser.

Patienter randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan (16,7 %) och ramipril (16,5 %) grupperna. Hazard ratio för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10 p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i de fördefinierade sekundära effektmåten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo.

I TRANSCEND randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, i övrigt med liknande inkluderingskriterier som i ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n=2954) eller placebo (n=2972), båda givna utöver standardbehandling. Medeltiden till uppföljning var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartan och 17,0 % i placebo gruppen med hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Det fanns tecken på en nytta av telmisartan jämfört med placebo i de fördefinierade sekundära sammansatta effektmåten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, och ickefatal stroke [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan med ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt. Kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och svimningar i kombinationsarmen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) med patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid är ett tiazid-diuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasmarenin-aktivitet, ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serum-kalium. Samtidig användning av telmisartan tenderar att motverka kaliumförlusten vid diuretikabehandling, troligen genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med hydroklortiazid påbörjas diuresen inom 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar, effekten varar 6-12 timmar.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid leder till minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig tillförsel av hydroklortiazid och telmisartan förefaller inte påverka farmakokinetiken av endera substansen hos friska försökspersoner.

### Absorption

Telmisartan: Efter oral tillförsel uppnås maximal plasmakoncentration av telmisartan inom 0,5 - 1,5 timme efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för telmisartan 40 mg resp. 160 mg var 42% resp. 58%. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan ( $AUC_{0-\infty}$ ) med ca 6% med 40 mg telmisartan och med ca 19% med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Farmakokinetiken av oralt tillförd telmisartan är icke-linjär i dosintervallet 20-160 mg med mer än proportionella ökning av plasmakoncentration ( $C_{max}$  och AUC) med ökande dos. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad tillförsel.

Hydroklortiazid: Efter oral tillförsel av Tolucombi uppnås maxkoncentrationen av hydroklortiazid ungefär 1,0 – 3,0 timmar efter dosering. Baserat på den kumulativa renala utsöndringen av

hydroklortiazid var den absoluta biotillgängligheten ca 60%.

### Distribution

Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5%), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Distributionsvolymen för telmisartan vid steady state ( $V_{dSS}$ ) är ungefär 500 liter, vilket tyder på att telmisartan också binder till vävnaderna.

Hydroklortiazid är proteinbundet till 68% och distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

### Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av modersubstansen är den enda metabolit som har identifierats hos människa. Efter en engångsdos av  $^{14}C$ -märkt telmisartan representerar glukuroniden 11% av radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450 isoenzymer deltar inte i metaboliseringen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa.

### Eliminering

Telmisartan: Efter oral eller intravenös tillförel av  $^{14}C$ -märkt telmisartan elimineras huvuddelen av dosen (> 97%) i faeces, via biliär utsöndring. Endast obetydliga mängder återfanns i urin. Total plasmaclearance av telmisartan efter oral tillförel är > 1500 ml / min. Terminal halveringstid var > 20 timmar.

Hydroklortiazid utsöndras i huvudsak som oförändrad substans i urinen.

Ca 60% av den orala dosen elimineras inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250-300 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för hydroklortiazid är 10-15 timmar.

### *Speciella patientgrupper*

#### Äldre:

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och patienter under 65 år.

#### Kön:

Plasmakoncentrationen av telmisartan är ungefär 2-3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska studier fann man dock inte någon signifikant skillnad i blodtryckssvar eller incidens av ortostatisk hypotension hos kvinnor. Inga dosjusteringar är nödvändiga. Det finns en trend till högre plasmakoncentrationer av hydroklortiazid hos kvinnor än hos män. Detta anses inte ha klinisk relevans.

#### Nedsatt njurfunktion:

Renal utsöndring bidrar inte till clearance av telmisartan. Baserat på begränsad erfarenhet av patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance 30-60 ml/min, genomsnittsvärde ca 50 ml/min) är det inte nödvändigt med dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Telmisartan elimineras inte från blodet via hemodialys. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är hastigheten av hydroklortiazid-eliminationen reducerad. I en studie med patienter med genomsnittligt kreatininclearance på 90 ml/min ökade eliminationshalveringstiden av hydroklortiazid. Hos patienter utan egen njurfunktion var halveringstiden för eliminationen ca 34 timmar.

#### Nedsatt leverfunktion:

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverinsufficiens.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga ytterligare prekliniska studier har genomförts för den fixerade doskombinationen 80 mg/25 mg. Tidigare prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och hydroklortiazid samtidigt tillfördes till normotensiva råttor och hundar, hade doser jämförbara med den kliniska dosen inga ytterligare effekter, jämfört med de som observerats med endera substansen enbart. De toxikologiska fynd som observerats har ingen relevans för behandling av människor.

Följande toxikologiska fynd är välkända från prekliniska studier med ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister: minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna och gastrointestinala skador. Gastrointestinala sår kunde motverkas/förbättras genom tillägg av oralt given koksaltlösning och gemensamma burar. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Dessa fynd anses bero på den farmakologiska aktiviteten av telmisartan.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus. Studier med hydroklortiazid har visat på en genotoxisk eller carcinogen effekt i vissa experimentella modeller. Omfattande klinisk erfarenhet har inte kunnat påvisa något samband mellan behandling med hydroklortiazid och tumörsjukdom. För fostertoxiska effekter av kombinationen telmisartan/hydroklortiazid, se avsnitt 4.6.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxypropylcellulosa  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mannitol  
Meglumin  
Povidon (K30)  
Vattenfri kolloidal kisel  
Natriumhydroxid (E524)  
Natriumstearylfumarat  
Sorbitol (E420)  
Gul järnoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

Blistert (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 3 år

Blistert (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie): 2 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen för att skyddas från ljus.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter i en kartong.  
Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie): 14 och 98 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/821/021  
EU/1/13/821/022  
EU/1/13/821/023  
EU/1/13/821/024  
EU/1/13/821/025  
EU/1/13/821/026  
EU/1/13/821/027  
EU/1/13/821/028  
EU/1/13/821/029  
EU/1/13/821/030  
EU/1/13/821/033

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13 mars 2013

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tyskland

KRKA – FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Kroatien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in inom den tid som överenskommits med CHMP.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletter  
telmisartan/hydroklortiazid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller telmisartan 40 mg, hydroklortiazid 12,5 mg.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och sorbitol (E420).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett.

*Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie)*

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
60 tabletter  
84 tabletter  
90 tabletter  
98 tabletter  
100 tabletter

*Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie)*

14 tabletter  
98 tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen för att skyddas från ljus.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/821/001  
EU/1/13/821/002  
EU/1/13/821/003  
EU/1/13/821/004  
EU/1/13/821/005  
EU/1/13/821/006  
EU/1/13/821/007  
EU/1/13/821/008  
EU/1/13/821/009  
EU/1/13/821/010  
EU/1/13/821/031

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

*Säkerhetsdetaljer kommer att implementeras senast 9 februari 2019.*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

<PC:

SN:

NN:>

*Säkerhetsdetaljer kommer att implementeras senast 9 februari 2019.*

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tablett  
telmisartan/hydroklortiazid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Endast på blister innehållandes 7 tablett

MÅN

TIS

ONS

TOR

FRE

LÖR

SÖN



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletter  
telmisartan/hydroklortiazid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller telmisartan 80 mg, hydroklortiazid 12,5 mg.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och sorbitol (E420).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett.

*Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie)*

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
60 tabletter  
84 tabletter  
90 tabletter  
98 tabletter  
100 tabletter

*Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie)*

14 tabletter  
98 tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen för att skyddas från ljus.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/821/011  
EU/1/13/821/012  
EU/1/13/821/013  
EU/1/13/821/014  
EU/1/13/821/015  
EU/1/13/821/016  
EU/1/13/821/017  
EU/1/13/821/018  
EU/1/13/821/019  
EU/1/13/821/020  
EU/1/13/821/032

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

*Säkerhetsdetaljer kommer att implementeras senast 9 februari 2019.*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

<PC:

SN:

NN:>

*Säkerhetsdetaljer kommer att implementeras senast 9 februari 2019.*

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablett  
telmisartan/hydroklortiazid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Endast på blister innehållandes 7 tablett

MÅN

TIS

ONS

TOR

FRE

LÖR

SÖN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter  
telmisartan/hydroklortiazid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller telmisartan 80 mg, hydroklortiazid 25 mg.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och sorbitol (E420).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett.

*Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie)*

14 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

56 tabletter

60 tabletter

84 tabletter

90 tabletter

98 tabletter

100 tabletter

*Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie)*

14 tabletter

98 tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen för att skyddas från ljus.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/821/021  
EU/1/13/821/022  
EU/1/13/821/023  
EU/1/13/821/024  
EU/1/13/821/025  
EU/1/13/821/026  
EU/1/13/821/027  
EU/1/13/821/028  
EU/1/13/821/029  
EU/1/13/821/030  
EU/1/13/821/033

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

*Säkerhetsdetaljer kommer att implementeras senast 9 februari 2019.*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

<PC:

SN:

NN:>

*Säkerhetsdetaljer kommer att implementeras senast 9 februari 2019.*

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter  
telmisartan/hydroklortiazid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Endast på blister innehållandes 7 tabletter

MÅN

TIS

ONS

TOR

FRE

LÖR

SÖN



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

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

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

**Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter**

telmisartan/hydroklortiazid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tolucombi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Tolucombi
3. Hur du använder Tolucombi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tolucombi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Tolucombi är och vad det används för**

Tolucombi är en kombination av två aktiva ämnen, telmisartan och hydroklortiazid i en tablett. Båda dessa ämnen hjälper till att kontrollera högt blodtryck.

- Telmisartan tillhör en grupp läkemedel, som kallas angiotensin-II-hämmare. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som gör att dina blodkärl blir trängre vilket i sin tur leder till att ditt blodtryck stiger. Telmisartan blockerar den här effekten av angiotensin II, vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sänks.
- Hydroklortiazid hör till en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika som orsakar ökad urinutsöndring, vilket även leder till en sänkning av ditt blodtryck.

Högt blodtryck som inte behandlas kan orsaka kärlskador i flera organ, som i vissa fall kan leda till hjärtattack, hjärtsvikt, njursvikt, stroke eller blindhet. Oftast ger högt blodtryck inga symptom innan skadorna uppträder. Det är därför viktigt att regelbundet mäta blodtrycket för att bekräfta att det är normalt.

**Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) används för** att behandla högt blodtryck (essentiell hypertoni) hos vuxna vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt när enbart telmisartan används.

**Tolucombi (80 mg/25 mg) används för** att behandla högt blodtryck (essentiell hypertoni) hos vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av Tolucombi 80 mg/12,5 mg eller till patienter som tidigare stabiliserats med telmisartan och hydroklortiazid separat.

### **2. Vad du behöver veta innan du använder Tolucombi**

**Ta inte Tolucombi:**

- om du är allergisk mot telmisartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot hydroklortiazid eller mot något sulfonamid-derivat.

- gravida kvinnor ska inte använda Tolucombi under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Tolucombi, se Graviditet och amning).
- om du har svåra leverproblem såsom gallstas eller gallvägsobstruktion (problem med avflöde av galla från levern och gallblåsan) eller någon annan svår leversjukdom.
- om du har en svår njursjukdom.
- om din läkare fastställer att du har låga kaliumnivåer eller höga kalciumnivåer i blodet som inte förbättras med behandling.
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal innan du tar Tolucombi om något av ovanstående gäller dig.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med din läkare om du har eller har haft något av följande tillstånd eller sjukdomar:

- Lågt blodtryck (hypotoni) som gärna uppstår om du är uttorkad (kraftig förlust av kroppsvätska) eller om du har saltbrist på grund av diuretikabehandling (vätskedrivande behandling), saltfattig diet, diarré, kräkningar eller hemodialys.
- Njursjukdom eller om du har genomgått en njurtransplantation.
- Njurartärstenos (förträngning på blodkärl som leder till en eller båda njurarna).
- Leversjukdom.
- Hjärtproblem.
- Diabetes.
- Gikt.
- Förhöjda aldosteronhalter (vatten och saltansamling i kroppen tillsammans med obalans av olika mineraler i blodet).
- Systemisk lupus erythematosus (även kallad "lupus" eller "SLE") en sjukdom där kroppens immunsystem angriper kroppen. Den aktiva substansen hydroklortiazid kan orsaka en ovanlig reaktion som orsakar försämrad syn och ögonsmärta. Detta kan vara symtom på ett ökat tryck i ditt öga, och kan inträffa inom timmar till veckor efter att du tagit Tolucombi. Det kan leda till ett permanent synnedsläpande om tillståndet inte behandlas.

Tala med läkare innan du tar Tolucombi:

- om du tar digoxin.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
  - en ACE hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
  - Aliskiren.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Tolucombi rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Behandling med hydroklortiazid kan orsaka störningar i elektrolytbalansen i din kropp. Typiska symtom på rubbad vätske- eller elektrolytbalans är muntorrhet, svaghet, orkeslöshet, sömnlighet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, illamående (sjukdomskänsla), kräkningar, trötthet i musklerna och onormalt snabb puls (snabbare än 100 slag per minut). Om du upplever något av dessa symptom ska du tala om det för din läkare.

Du ska också tala om för din läkare om du upplever att huden är mer känslig för solljus, med symtom som solbränna (som rödhet, klåda, svullnad, blåsor) som utvecklas snabbare än normalt.

Om du ska opereras eller sövas, ska du tala om för din läkare att du använder Tolucombi tabletter. Tolucombi kan vara mindre effektivt vid behandling för att sänka blodtrycket hos färgade patienter.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Tolucombi”.

### **Barn och ungdomar**

Användning av Tolucombi hos barn och ungdomar upp till 18 år rekommenderas inte.

### **Andra läkemedel och Tolucombi:**

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra dosen på de andra läkemedlen eller vidta andra åtgärder. I vissa fall kan du behöva sluta ta något av läkemedlen. Detta gäller särskilt de läkemedel listade nedan om de tas samtidigt med Tolucombi:

- Litiuminnehållande läkemedel för att behandla vissa typer av depression
- Läkemedel förknippade med lågt kaliumvärde i blodet (hypokalemi) såsom diuretika (vätskedrivande läkemedel), laxermedel (t.ex. ricinolja), kortikosteroider (t.ex. prednison), ACTH (ett hormon), amfotericin (ett svampdödande medel), carbenoxolon (används vid behandling av munsår), penicillin-G-natrium (ett antibiotikum), salicylsyra och derivat
- Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium, ACE-hämmare som kan höja kaliumnivåerna i blodet
- Hjärtmediciner (t.ex. digoxin) eller läkemedel som kontrollerar din hjärtrytm (t.ex. kinidin, disopyramid)
- Läkemedel som används vid psykiska sjukdomar (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin)
- Andra läkemedel som används för att behandla högt blodtryck, steroider, smärtstillande mediciner, läkemedel för att behandla cancer, gikt eller artrit och vitamin-D-tillskott
- Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Tolucombi” och ”Varningar och försiktighet”)
- Digoxin

Tolucombi kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel, eller läkemedel som kan sänka blodtrycket (t.ex. baklofen, amifostin). Dessutom kan lågt blodtryck förvärras av alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva läkemedel. Du kan märka det som yrsel när du står upp. D ska därför rådfråga din läkare om du behöver ändra dosen på något av dina andra läkemedel när du tar Tolucombi.

Effekten av Tolucombi kan reduceras när du tar NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, t.ex. acetylsalicylsyra eller ibuprofen).

### **Graviditet och amning**

#### Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Tolucombi före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Tolucombi bör inte användas under graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

#### Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Tolucombi rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa personer känner sig yra eller trötta när de tagit Tolucombi. Om du känner dig yr eller trött ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

### **Tolucombi innehåller laktosmonohydrat och sorbitol.**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

### 3. Hur du använder Tolucombi

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av Tolucombi är en tablett per dag. Försök att ta tablett vid samma tidpunkt varje dag. Du kan ta Tolucombi med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas ned med lite vatten eller någon annan alkoholfri dryck. Det är viktigt att fortsätta ta Tolucombi varje dag tills läkaren ger annat besked. Om din lever inte fungerar ordentligt bör normaldosen inte överstiga 40 mg/12,5 mg en gång dagligen.

#### Om du använt för stor mängd av Tolucombi

Om du av misstag tagit alltför många tabletter ska du kontakta din läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning omedelbart.

#### Om du har glömt att ta Tolucombi

Bli inte orolig om du glömmer att ta en dos. Ta dosen så snart du kommer ihåg det och fortsatt sedan som förut. Om du glömmer medicinen en dag ska du ta den vanliga dosen nästa dag. **Ta inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräva omedelbar medicinsk behandling.

Kontakta läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom:

Sepsis\* (som ofta kallas ”blodförgiftning”), är en svår infektion med inflammatoriska reaktioner i hela kroppen, hastig svullnad av hud och slemhinnor (angioödem). Dessa biverkningar är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare) men extremt allvarliga och patienter ska sluta ta medicinen och omedelbart uppsöka läkare. Tillstånden kan vara dödliga om de inte behandlas. Ökad förekomst av sepsis har observerats med enbart telmisartan, men kan dock inte uteslutas för Tolucombi.

#### Tänkbara biverkningar av Tolucombi:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Yrsel

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

Minskande kaliumvärden, oro, svimning (synkopé), upplevelse av domningar, stickningar (parastesier), svindel (vertigo), snabb hjärtrytm (takykardi), hjärtrytmrubbningar, lågt blodtryck, plötsligt blodtrycksfall när man ställer sig upp, andfåddhet (dyspné), diarré, muntorrhet, väderspänning, ryggsmärta, muskelspasmer, muskelvärk, erektil dysfunktion (oförmåga att få eller bibehålla erektion), bröstsmärta, ökad urinsyranivå i blodet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

Inflammation i lungorna (bronkit), aktivering eller försämring av systemisk lupus erythematosus (en sjukdom där kroppens immunförsvar angriper den egna kroppen vilket orsakar ledsmärta, hudutslag och feber), halsont, inflammerade bihålor, nedstämdhet (depression), sömnsvårigheter (insomnia), nedsatt syn, andningssvårigheter, magsmärta, förstoppning, uppkördhet (dyspepsi), illamående, inflammation i magen (gastrit), avvikande leverfunktion (japanska patienter löper större risk att få denna biverkan), hastig svullnad av huden och slemhinnor vilket även kan leda till döden (angioödem)

även med dödlig utgång), rodnad av huden (erytem), allergiska reaktioner som klåda eller utslag; ökad svettning, nässelutslag (urtikaria), ledvärk (artralgi) och smärta i armar och ben, muskelkramper, influensalik sjukdom, smärta, ökade nivåer av urinsyra i blodet, låga nivåer av natrium i blodet, ökade nivåer av kreatinin, leverenzymmer eller kreatinfosfokinas i blodet.

Biverkningar som rapporterats för en av de enskilda komponenterna, kan vara en möjlig biverkan med Tolucombi, även om de inte observerats i kliniska studier med detta läkemedel.

### **Telmisartan**

Hos patienter som enbart använder telmisartan har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

Övre luftvägsinfektion (till exempel halsont, inflammerade bihålor, vanlig förkylning), urinvägsinfektioner, brist på röda blodkroppar (anemi), höga kaliumnivåer, långsam hjärtrytm (bradykardi), nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, svaghet, hosta.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

Sepsis\* (som ofta kallas ”blodförgiftning” är en svår infektion med inflammatoriska reaktioner i hela kroppen som kan leda till döden), lågt antal blodplättar (trombocytopeni), ökning av vissa vita blodkroppar (eosinofili), allvarliga allergiska reaktioner (till exempel överkänslighet, anafylaktisk reaktion, läkemedelsutslag), låg blodsockerhalt (hos patienter med diabetes), orolig mage, eksem (en hudsjukdom), artros, seninflammation, minskade hemoglobinnivåer (ett protein i blodet), somnolens.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): Progressiv ärrbildning i lungvävnad (interstitiell lungsjukdom)\*\*

\* Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

\*\* Det har rapporterats fall av progressiv ärrbildning i lungvävnad vid behandling med telmisartan. Man vet dock inte om telmisartan är orsaken.

### **Hydroklortiazid**

Hos patienter som enbart använder hydroklortiazid har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Biverkningar utan känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data):

Inflammation i salivkörtel, minskat antal blodkroppar, inklusive lågt antal röda och vita blodkroppar, lågt antal blodplättar (trombocytopeni), allvarliga allergiska reaktioner (t.ex. överkänslighet, anafylaktiska reaktioner), minskad aptit eller aptitlöshet, rastlöshet, yrsel, dimsyn eller gulfärgat synfält, försämrad syn och ögonsmärta (möjliga tecken på akut närsynthet eller glaukom med slutet kammarvinkel), inflammation i blodkärl (nekrotiserande vaskulit), inflammerad bukspottkörtel, orolig mage, gulnad hud eller gulnade ögon (gulsot), lupusliknande syndrom (ett tillstånd liknande en sjukdom kallad systemisk lupus erythematosus där kroppens immunförsvar angriper den egna kroppen), hudsjukdomar såsom inflammerade blodkärl i huden, ökad känslighet för solljus eller blåsor och fjällning på det översta hudlagret (toxisk epidermal nekrolys), svaghet, njurinflammation eller försämrad njurfunktion, glykos i urinen (glykosuri), feber, försämrad saltbalans (elektrolytbalans), höga blodkolesterolnivåer, minskad blodvolym, ökade nivåer av glukos eller fett i blodet.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Tolucombi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen för att skyddas från ljus.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva innehållsämnen är telmisartan och hydroklortiazid.  
Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.  
Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.  
Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 25 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är hydroxypropylcellulosa, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, meglumin, povidon (K30), röd järnoxid (E172) – endast i 40 mg/12,5 mg och 80 mg/12,5 mg tabletterna, vattenfritt kolloid kisel, natriumhydroxid (E524), natriumstearylfumarat, sorbitol (E420) och gul järnoxid (E172) – endast i 80 mg/25 mg tabletterna.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

40 mg/12,5 mg tabletter: vita till nästan vita eller rosaaktigt vita på ena sidan och rosamarmorade på andra sidan av den tvåskikts bikonvexa ovala tablett, tablettdimensionerna 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg tabletter: vita till nästan vita eller rosaaktigt vita på ena sidan och rosamarmorade på andra sidan av den tvåskikts bikonvexa ovala tablett, tablettdimensionerna 18 mm x 9 mm.

80 mg/25 mg tabletter: vita till gulaktigt vita på ena sidan och gulmarmorade på andra sidan av den tvåskikts bikonvexa ovala tablett, tablettdimensionerna 18 mm x 9 mm.

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter i en kartong.

Blister (OPA/Al/PE folie med torkmedel//Al folie): 14 och 98 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

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

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA. Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73

62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 210 6256177

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)203 751 1888

**Denna bipacksedel ändrades senast**



Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.