

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 40 mg/12,5 mg tafla inniheldur 57 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 147,04 mg af sorbitóli (E420).

Hver 80 mg/12,5 mg tafla inniheldur 114 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 294,08 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

Hvít til næstum hvít eða bleikhvít á annarri hliðinni og bleik með marmaraáferð á hinni hlið tveggjalaga tvíkúptrar sporöskjulaga töflu, 15 mm x 7 mm að stærð.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

Hvít til næstum hvít eða bleikhvít á annarri hliðinni og bleik með marmaraáferð á hinni hlið tveggjalaga tvíkúptrar sporöskjulaga töflu, 18 mm x 9 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension).

Tolucombi, sem inniheldur ákveðna skammtsamsetningu (fixed dose combination) (40 mg telmisartan/12,5 mg hýdróklórtíazið og 80 mg telmisartan/12,5 mg hýdróklórtíazið), er ætlað fullorðnum þegar ekki hefur verið unnt að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með telmisartani einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Tolucombi á að gefa sjúklingum þegar ekki hefur verið unnt að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með telmisartani einu sér. Mælt er með að skammtur hvors lyfs fyrir sig sé aukinn smám saman áður en skipt er yfir í ákveðna skammtsamsetningu. Við viðeigandi klínískar aðstæður má hafa í huga að skipta beint úr einlyfjameðferð í samsetta meðferð.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum einu sinni á sólarhring þegar ekki hefur verið unnt að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með 40 mg af telmisartani.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum einu sinni á sólarhring þegar ekki hefur verið unnt að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með 80 mg af telmisartani.

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með reglubundnu eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta lifrastarfsemi ætti skammtur ekki að vera stærri en Tolucombi 40 mg/12,5 mg einu sinni á dag. Tolucombi er ekki ætlað sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tolucombi hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Tolucombi töflur eru til notkunar einu sinni á sólarhring. Töflurnar á að taka inn með vökva, með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir öðru hvoru virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ofnæmi fyrir öðrum lyfjum sem eru súlfónamíðafleiður (hýdróklórtíazíð er súlfónamíðafleiða).
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Gallteppa eða kvillar vegna þrenginga í gallvegum.
- Alvarlega skert lifrastarfsemi.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín).
- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði (refractory hypokalemia), hækkað kalsíum í blóði.

Ekki má nota Tolucombi samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

Skert lifrastarfsemi

Tolucombi á ekki að gefa sjúklingum með gallteppu, kvilla vegna þrenginga í gallvegum eða alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3) þar sem telmisartan hverfur brott að mestu leyti með galli. Búast má við að lifrarúthreinsun telmisartans sé skert hjá þessum sjúklingum.

Auk þess skal gæta varúðar við notkun Tolucombi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem lítilsháttar breyting á vökva og saltajafnvægi getur valdið lifrardái. Engin klínísk reynsla er af notkun Tolucombi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hættu er á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapregisli eða þregisli í nýrnaslagæð til eins starfhæfs nýra ef þeir eru meðhöndlaðir með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tolucombi má ekki nota handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinum < 30 ml/mín) (sjá kafla 4.3). Engin reynsla er af gjöf Tolucombi handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Reynsla af gjöf Tolucombi er takmörkuð hjá sjúklingum með væga til meðalskerta nýrnastarfsemi og því er mælt með reglulegum mælingum á kalíum-, kreatínín- og þvagsýrugildum í sermi. Blóðnituraukning tengd tíazíðþvagræsilyfjum getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Blóðþurrð í æðum

Lágþrýstingur með einkennum (symptomatic hypotension) getur komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugra þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt ástand skal lagfæra áður en Tolucombi er gefið.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnaðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Annað ástand þar sem renín-angiótensín-aldósterónkerfið er örvað

Hjá sjúklingum þar sem starfsemi æðaveggja og nýrna er einkum háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun (congestive heart failure) eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar á meðal nýrnaslagæðapregisli) hefur meðhöndlun með lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, þvagþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni munu almennt ekki svara háþrýstingslyfjum sem verka með því að hemja renín-angiótensínkerfið. Því er ekki mælt með notkun Tolucombi.

Ósæðar- og míturlokupregisli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og með önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum, sem eru með ósæðar- eða míturlokupregisli eða hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Meðferð með tíazíði getur skert glúkósaþol en hins vegar getur blóðsykurslækkun átt sér stað hjá sykursýkisjúklingum sem eru á meðferð með insúlíni eða blóðsykurslækkandi lyfjum ásamt meðferð með telmisartani. Þess vegna skal íhuga að fylgjast náið með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta af insúlíni eða blóðsykurslækkandi lyfjum þar sem við á. Dulin sykursýki getur komið í ljós við tíazíðmeðferð.

Hækkuð gildi kólesteróls og þriglýseríða hafa verið tengd meðferð með tíazíðþvagræsilyfjum; hins vegar hafa lítil eða engin áhrif sést af þeim 12,5 mg skammti sem Tolucombi inniheldur. Óhóflega mikið magn þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt geta komið fram hjá sumum sjúklingum í tíazíðmeðferð.

Truflanir á saltbúskap

Reglulega og með hæfilegu millibili skulu gerðar mælingar á söltum í sermi, eins og á við um alla sjúklinga sem eru á þvagræsandi meðferð.

Tíazíð og þar með talið hýdróklórtíazíð geta valdið vökva- eða saltaröskun (að meðtöldum kalíumskorti, natríumskorti og blóðlýtingu vegna blóðklóríðalækkunar). Einkenni um vökva- eða saltaröskun eru munnþurrkur, þorsti, þröttleysi, svefnhöfði, drungi, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, vöðvaslappleiki, lágþrýstingur, þvaghúrr, hraðtaktur og meltingarópægindi svo sem ógleði og uppköst (sjá kafla 4.8).

- Blóðkalíumlækkun

Þó að meðferð með tíazíðþvagræsilyfjum geti valdið blóðkalíumlækkun getur samtímis meðferð með telmisartani dregið úr kalíumlækkun sem verður vegna þvagræsingar. Hættan á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulífur, við mikla þvagræsingu, hjá sjúklingum sem ekki fá nægilegt magn salta til inntöku og sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með barksterum eða ACTH (kortikótrópíni) (sjá kafla 4.5).

- Blóðkalíumhækkun

Hins vegar getur orðið hækkun á kalíum í blóði vegna hömlunar á angíótensín II (AT₁) viðtökum vegna telmisartaninnihalds í Tolucombi. Þótt ekki hafi komið fram klínískt marktæk hækkun á kalíum í blóði við notkun Tolucombi eru skert nýrnastarfsemi og/eða hjartabilun og sykursýki þættir sem skapa hættu á hækkun kalíums í blóði. Gæta skal varúðar við samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltuppbótar sem inniheldur kalíum og Tolucombi (sjá kafla 4.5).

- Blóðnatríumlækkun og blóðlýting vegna blóðklóríðalækkunar

Ekki hefur verið sýnt fram á að Tolucombi geti dregið úr eða komið í veg fyrir lækkun á natríum í blóði vegna notkunar þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt lítill og þarfnast venjulega ekki meðferðar.

- Blóðkalsíumhækkun

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið lítilsháttar og sveiflukenndri hækkun á kalsíum í sermi ef þekkt efnaskiptatruflun kalsíums er ekki til staðar. Umtalsverð hækkun á kalsíum í blóði gæti verið vísbending um dulið kalkvakaóhóf. Meðferð með tíazíðum skal hætt áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtla.

- Blóðmagnesíumlækkun

Tíazíð geta aukið útskilnað magnesíums í þvagi sem getur leitt til magnesíumskorts (sjá kafla 4.5).

Laktósa, sorbitól og natríum

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg inniheldur 147,04 mg af sorbitóli í hverri töflu, sem jafngildir 5 mg/kg/dag ef líkamsþyngd er 29,8 kg.

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa). Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru samhliða.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg inniheldur 294,08 mg af sorbitóli í hverri töflu, sem jafngildir 5 mg/kg/dag ef líkamsþyngd er 58,8 kg. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa). Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru samhliða.

Sjúklingar sem eru 58,8 kg eða léttari og eru með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

Mismunur á kynstofnum

Eins og á við um alla aðra angíótensín II blokka er telmisartan greinilega minna virkt til lækkunar blóðþrýstings hjá fólki af svörtum kynstofni en öðrum, líklega vegna hærri tíðni lágra reníngilda hjá svertingjum með háþrýsting.

Annað

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða æðakerfinu, valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

Almennt

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíaziði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklega hjá sjúklingum með slíka sögu. Við notkun tíaziðþvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, hafa versnun eða virkjun rauðra úlfa komið fram.

Við notkun tíaziðþvagræsilyfja hafa sést tilvik um ljósnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8). Komi ljósnæmisviðbrögð fram meðan á meðferð stendur er ráðlagt að stöðva meðferð. Ef endurtekin notkun þvagræsilyfs er talin nauðsynleg er mælt með því að verja útsett svæði gegn sól eða tilbúinni UVA geislun.

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka (secondary angle-closure glaucoma)

Hýdróklórtíazið, sem er súlfónamíð eða súlfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem leiða til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, skammvinnri nærsýni og bráðri þrönghornsgláku. Meðal einkenna eru bráð minnkun á sjónskerpu eða augnverkur og koma þau yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða nokkurra vikna frá því að lyfjagjöf hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til varanlegra breytinga á sjón. Fyrsta aðgerð gegn þessu er að hætta meðferð með hýdróklórtíaziðs eins fljótt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að grípa inn í með læknisfræðilegum aðgerðum eða skurðaðgerð, ef ekki næst stjórn á augnþrýstingnum. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum eða penicillíni.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönnum, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hydrochlorothiazidi. Ljósnæmisáhrif hydrochlorothiazids geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazid um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir, svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu⁶. Notkun hydrochlorothiazids getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hydrochlorothiazids. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hydrochlorothiazids. Meðal upphaflega einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun Tolucombi og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa

sjúklingum hydrochlorothiazid ef þeir hafa áður fengið brátt andnaðarheilkenni eftir töku hydrochlorothiazids.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lítium

Afturkræf hækkun á litíumþéttni í sermi og eiturverkanir hafa sést við samtímis gjöf litíums og ACE hemla. Mjög sjaldgæf tilvik hafa einnig sést við notkun angíótensín II viðtakablokka (þar með talið Tolucombi). Ekki er mælt með samtímis gjöf litíums og Tolucombi (sjá kafla 4.4). Ef samtímis notkun þessara lyfja reynist nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með litíumgildum í sermi meðan á samtímis meðferð stendur.

Lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur þvagræsilyf sem auka útskilnað kalíums, hægðalyf, barksterar, ACTH, amfóterísín, karbenoxólón, penicillín-G natríum, salísýlsýra og afleiður hennar).

Ef þessum lyfjaefnum er ávísað samtímis hýdróklórtíazið-telmisartan samsetningu, er ráðlagt að mæla plasmáþéttni kalíums. Þessi lyf geta aukið áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi (sjá kafla 4.4).

Lyf sem geta aukið kalíumþéttni eða valdið blóðkalíumhækkun (t.d. ACE-hemlar, kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppþót, saltuppþót sem inniheldur kalíum, ciklósporín eða önnur lyf svo sem heparínnatríum).

Ef þessum lyfjum er ávísað ásamt samsetningu með hýdróklórtíaziði og telmisartani er mælt með reglulegum mælingum á kalíum í plasma. Byggt á reynslu við notkun annarra lyfja, sem hafa áhrif á renín-angíótensínkerfið, getur samtímis notkun ofangreindra lyfja aukið kalíum í sermi og hún er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á

Mælt er með reglubundnu eftirliti með kalíum í sermi og töku hjartarafrits þegar Tolucombi er gefið samtímis lyfjum sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðum, lyfjum við hjartsláttaróreglu) og eftirtöldum lyfjum sem auka hættu á „torsades de pointes“ (en þar á meðal eru nokkur lyf við hjartsláttaróreglu), en blóðkalíumlækkun eykur tilhneigingu til „torsades de pointes“.

- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia (t.d. kínidín, hýdrókínidín, disópýramíð)
- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki III (t.d. amíódarón, sótalól, dófetilíð, ibútilíð)
- sum geðrofslyf (antipsychotics): (t.d. tíoríðazín, klórprómazín, levómeprómazín, tríflúóperazín, cýamemazín, súlpiríð, súltópríð, amísúlpríð, tíapríð, pímozíð, halóperidól, dróperidól)
- önnur (t.d. beprídíl, cisapríð, difemaníl, erýtromýcín IV, halófantrín, mízólastín, pentamídín, sparflóxacín, terfenadín, vincamín IV).

Digitalisglýkósíðar

Blóðkalíumlækkun vegna tíaziðs eða blóðmagnesiumlækkun geta komið af stað hjartsláttaróreglu tengdri digitalisnotkun (sjá kafla 4.4).

Digoxín

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmáþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Telmisartan getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí títöni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Sykursýkilyf (til inntöku og insúlín)

Verið getur að breyta þurfi skömmtum lyfja við sykursýki (sjá kafla 4.4).

Metformín

Gæta skal varúðar við notkun metformíns: Hætta á mjólkursýrublóðsýringu (lactic acidosis) við hugsanlega skerðingu á nýrnastarfsemi vegna áhrifa hýdróklórtíazíðs.

Kólestryramín og kolestipólresín

Frásog hýdróklórtíazíðs minnkar í návist jónaskiptaresína.

Bólguelyðandi gigtarlyf (NSAID)

Bólguelyðandi gigtarlyf (þ.e. asetýlsalisýlsýra í bólguelyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólguelyðandi gigtarlyf) geta minnkað þvagræsandi, natríumlosandi og blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíðþvagræsilyfja og blóðþrýstingslækkandi verkun angíótensín II blokka.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. ofþornaðir sjúklingar eða aldraðir sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis notkun angíótensín II blokka og lyfja sem hamla cýcló-oxýgenasa valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar við slíka samtímis notkun, einkum hjá öldruðum. Gæta skal að hæfilegri vökvagjöf hjá sjúklingunum og íhuga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samtímis meðferð er hafin og síðan með reglulegu millibili.

Í einni rannsókn leiddi samhliða notkun telmisartans og ramiprils til allt að 2,5 faldrar aukningar á AUC_{0-24} og C_{max} fyrir ramipril og ramiprilat. Klínísk mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Amínur sem hafa áhrif á blóðþrýsting (pressor amines) (t.d. noradrenalín)

Verkun amína sem hafa áhrif á blóðþrýsting getur minnkað.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. túbókúrarín)

Verkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi getur aukist við samtímis notkun hýdróklórtíazíðs.

Lyf sem eru notuð í meðferð við þvagsýrugigt (t.d. próbenesíð, súlfínþýrazón og allópúrinól)

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtun lyfja sem auka útskilnað þvagsýru (uricosuric medications) þar sem hýdróklórtíazíð getur hækkað þvagsýrugildi í sermi. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta próbenesíðs eða súlfínþýrazóns. Samtímis notkun tíazíða getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli.

Kalsíumsölt

Tíazíðþvagræsilyf geta hækkað kalsíumgildi í sermi vegna minni útskilnaðar. Þurfi að gefa kalsíumuppbót eða kalíumsparandi lyf (t.d. D-vítamín meðferð) skal hafa eftirlit með kalsíumgildum í sermi og breyta skömmtum kalsíums í samræmi við niðurstöður.

Beta-blokkar og díazóxíð

Tíazíð geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og díazóxíðs.

Andkólnvirk lyf (t.d. atrópín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða með því að draga úr þarmahreyfingum og seinka magatæmingu.

Amantadín

Tíazíð geta aukið hættu á aukaverkunum sem amantadín veldur.

Frumueyðandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, metótrexat)

Tíazíð geta dregið úr nýrnaútskilnaði frumueyðandi lyfja og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Byggt á lyfjafræðilegum eiginleikum eftirtalinna lyfja má búast við að þau auki blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja þar með talið telmisartans: Baklófen, amífosín.

Enn fremur geta áfengi, barbitúröt, sterk verkjalyf (narcotics) eða þunglyndislyf aukið hættu á stöðubundnum lágþrýstingi

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angíótensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun Tolucombi á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættu á vansköpunarvaldandi áhrifum af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillga aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að útsetning fyrir angíótensín II blokkum á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, seinkun beinmyndunar höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3). Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíaziðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Samkvæmt lyfjafræðilegum verkunarhætti hýdróklórtíaziðs gæti notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu dregið úr blóðflæði til fósturs um fylgju og gæti haft áhrif á fóstur eða nýbura og leitt til gulu, truflunar á saltajafnvægi og blóðflagnafæðar.

Hýdróklórtíazið ætti ekki að nota við bjúgi á meðgöngu, háum blóðþrýstingi á meðgöngu eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og minnkuðu gegnumflæði um fylgju, án gagnlegra áhrifa á framgang sjúkdómsins.

Ekki ætti að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi hjá ófrískum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota aðra meðferð.

Brjóstgjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tolucombi meðan á brjóstgjöf stendur, er ekki mælt með notkun Tolucombi hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstgjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Hýdróklórtíazið skilist út í brjóstamjólki í litlu magni. Stórir skammtar af tíaziði, sem valda mikilli þvagræsingu, geta hamlað mjólkurmyndun. Ekki er mælt með notkun Tolucombi hjá konum sem eru með barn á brjósti. Ef Tolucombi er notað meðan á brjóstgjöf stendur, skal nota eins litla skammta og mögulegt er.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans

og hýdróklórtíaziðs.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tolucombi getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl eða syfja getur stöku sinnum komið fram við notkun Tolucombi.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá er sundl. Alvarlegur ofsabjúgur getur mjög sjaldan komið fram ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Heildartíðni aukaverkana sem greint hefur verið frá við notkun Tolucombi var sambærileg og greint var frá við notkun telmisartans eins sér í slembuðum klínískum samanburðarrannsóknnum sem 1.471 sjúklingur tók þátt í sem slembiraðað var á telmisartan og hýdróklórtíazið (835) eða telmisartan eitt sér (636). Ekki var sýnt fram á tengsl aukaverkana við skammtastærðir og engin tengsl komu fram við kyn, aldur eða kynþátt sjúklinganna.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem skýrt var frá í öllum klínískum rannsóknnum og komu oftast fram ($p \leq 0,05$) fyrir telmisartan og hýdróklórtíazið en lyfleysu eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffærakerfum. Aukaverkanir sem vitað er að koma fram fyrir hvort efnið fyrir sig en hafa ekki komið fram í klínískum rannsóknnum geta komið fram við meðferð með Tolucombi.

Aukaverkunum er raðað eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög sjaldgæfar: Berkjubólga, kokbólga, skútabólga

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Versnun eða virkjun rauðra úlfa¹

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumlækkun

Mjög sjaldgæfar: Hækkun þvagsýra í blóði, blóðnatríumlækkun

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: Kvíði

Mjög sjaldgæfar: Þunglyndi

Taugakerfi

Algengar: Sundl

Sjaldgæfar: Yfirlið, náladofi

Mjög sjaldgæfar: Svefnleysi, svefntruflanir

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir, þokusýn

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar: Svimi

Hjarta	Sjaldgæfar:	Hraðtaktur, hjartsláttartruflanir
Æðar	Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar:	Andnauð
	Mjög sjaldgæfar:	Öndunarörðugleikar (þ.m.t. lungnabólga og lungnabjúgur)
Meltingarfæri	Sjaldgæfar:	Niðurgangur, munnþurrkur, vindgangur
	Mjög sjaldgæfar:	Kviðverkur, hægðatregða, meltingartruflanir, uppköst, magabólga
Lifur og gall	Mjög sjaldgæfar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi/liftrarsjúkdómur ²
Húð og undirhúð	Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur (einnig banvænn), roðapot, kláði, útbrot, ofsviti, ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar:	Bakverkur, vöðvakrampar, vöðvaverkur
	Mjög sjaldgæfar:	Liðverkur, vöðvakrampar, verkur í útlím
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar:	Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar:	Brjóstverkur
	Mjög sjaldgæfar:	Inflúensulík einkenni, verkur
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar:	Hækkun þvagsýru í blóði
	Mjög sjaldgæfar:	Hækkun kreatínins í blóði, hækkun kreatínfosfókínasa í blóði, hækkun lifrarensíma

1: Byggt á reynslu eftir markaðssetningu

2: Sjá nánari lýsingu í undirkaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“

Viðbótarupplýsingar um hvort efnið fyrir sig

Aukaverkanir sem hafa verið skráðar fyrir hvort efni fyrir sig geta verið hugsanlegar aukaverkanir við notkun Tolucombi þrátt fyrir að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

Telmissartan:

Aukaverkanir komu fram í svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og þeim sem voru meðhöndlaðir með telmissartani.

Heildartíðni aukaverkana sem skýrt var frá fyrir telmissartan (41,4%) var venjulega sambærileg við lyfleysu (43,9%) í samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Eftirfarandi aukaverkunum, sem taldar eru upp hér á eftir, hefur verið safnað saman úr öllum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með telmissartani við háþrýstingi eða hjá sjúklingum 50 ára eða eldri sem voru í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar:	Sýking í efri hluta öndunarfæra, þvagsfærasýkingar þ.m.t. blöðrubólga
Mjög sjaldgæfar:	Blóðeitrun, þ.m.t. banvæn ³

Blóð og eitlar	
Sjaldgæfar:	Blóðleysi
Mjög sjaldgæfar:	Eósíníklafjöld, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmi, bráðaofnæmi
Efnaskipti og næring	
Sjaldgæfar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðsykurslækkun (hjá sykursýkisjúklingum)
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hægsláttur
Taugakerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Svefnhöfgi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Hósti
Koma örsjaldan fyrir:	Millivefslungnasjúkdómur ³
Meltingarfæri	
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í maga
Húð og undirhúð	
Mjög sjaldgæfar:	Exem, lyfjaútbrot, eitrunarútbrot á húð
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög sjaldgæfar:	Liðhrönnun, verkur í sinum
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar:	Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráð nýrnabilun)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun blóðrauða

3: Sjá nánari lýsingu í undirkaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“

Hýdróklórtíazíð:

Hýdróklórtíazíð getur valdið eða aukið blóðþurrð sem getur valdið saltaójafnvægi (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir af óþekktri tíðni sem hafa komið fram við notkun hýdróklórtíazíðs eins sér eru meðal annars:

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Tíðni ekki þekkt: Munnvatnskirtlabólga

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Tíðni ekki þekkt: Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Blóðflagnafæð (stundum ásamt purpura) Vanmyndunarblóðleysi, rauðalosblóðleysi, beinmergsbrestur, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, kyrningahrap
Ónæmiskerfi Tíðni ekki þekkt:	Bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmi
Innkirtlar Tíðni ekki þekkt:	Ófullnægjandi stjórn á sykursýki
Efnaskipti og næring Algengar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Blóðmagnesiumlækkun Blóðkalsíumhækkun Blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar Lystarleysi, minnkuð matarlyst, saltaójafnvægi, of hátt kólesteról í blóði, of hár blóðsykur, blóðþurrð
Geðræn vandamál Tíðni ekki þekkt:	Eirðarleysi
Taugakerfi Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Höfuðverkur Svimi
Augu Tíðni ekki þekkt: þrönghornsgláka	Gulsýni (xanthopsia), vökvasöfnun í æðu, bráð nærsýni, bráð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Koma örsjaldan fyrir:	Brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4)
Æðar Tíðni ekki þekkt:	Æðabólga með drepi
Meltingarfæri Algengar: Tíðni ekki þekkt:	Ógleði Brisbólga, magaóþægindi
Lifur og gall Tíðni ekki þekkt:	Lifrarfrumugula eða gula vegna gallteppu
Húð og undirhúð Tíðni ekki þekkt:	Heilkenni er líkist rauðum úlfum, ljósnæmisviðbrögð, æðabólga í húð, eitrunardrep í húðþekju, regnbogaroði
Stoðkerfi og bandvefur Tíðni ekki þekkt:	Máttleysi
Nýru og þvagfæri Tíðni ekki þekkt:	Nýra- og skjóðubólga, starfstruflun í nýrum, sykur í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Tíðni ekki þekkt:	Hiti
Rannsóknaniðurstöður Tíðni ekki þekkt:	Hækkun þríglýseríða

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlileg lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdómur

Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu á telmisartani komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

Blóðeitrun

Í PROFESS rannsókninni kom fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans miðað við lyfleysu. Þessi niðurstaða getur verið tilviljun eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt (sjá kafla 5.1).

Millivefssjúkdómur í lungum

Greint hefur verið frá tilvikum um millivefssjúkdóm í lungum eftir markaðssetningu lyfsins í tímabundnu samhengi við notkun telmisartans. Orsakasamband hefur hins vegar ekki verið staðfest.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð gögn liggja fyrir um ofskömmtnun telmisartans hjá mönnum. Ekki er vitað að hve miklu leyti er hægt að fjarlægja hýdróklórtíazíð með blóðskilun.

Einkenni

Þekktustu einkenni ofskömmtnunar með telmisartani eru lágþrýstingur og hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur, sundl, uppköst, aukið kreatínín í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig komið fram. Ofskömmtnun með hýdróklórtíazíði er tengd saltatapi (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun) og blóðþurrð vegna of mikillar þvagræsingar. Algengustu vísbendingar og einkenni um ofskömmtnun eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið sinadrætti og/eða aukið hjartsláttartruflanir tengdar samtímis notkun digitalisglýkósíða eða sumra lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum.

Meðferð

Ekki er hægt að fjarlægja telmisartan með blóðskilun. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita einkenna- og stuðningsmeðferð. Meðferð er háð þeim tíma frá því lyfið var tekið og hve einkenni eru alvarleg. Mælt er með því að framkalla uppköst og/eða framkvæma magaskolon. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á söltum í sermi og kreatíníni. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúkling liggja á bakinu og gefa salta- og vökvauppbót strax.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renín-angiótensínkerfið, angiótensín II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum, ATC flokkur: C09DA07.

Tolucombi er samsett úr angiótensín II viðtakablokka, telmisartani og tíazíðþvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Blanda þessara efna hefur samverkandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar blóðþrýsting meira en þegar annað hvort efnið er notað eitt sér. Með Tolucombi gefnu einu sinni á dag fæst áhrifarík og góð lækkun blóðþrýstings á öllu skammtabilinu.

Verkunarháttur

Telmisartan, sem er virkt eftir inntöku, er sértækur angíótensín II viðtakablokki af undirflokki 1 (AT₁). Telmisartan keppir við angíótensín II með mikilli sækni á bindistað þess á AT₁-viðtakaundirflokki, en við hann er bundin hin þekkta verkun angíótensíns II. Telmisartan hefur ekki neina örvandi verkun (partial agonist activity) við AT₁-viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁-viðtakann. Bindingin er langvarandi. Telmisartan sýnir ekki sækni í aðra viðtaka, þar á meðal AT₂ og aðra minna þekkta AT-viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt og heldur ekki áhrif þeirra við hugsanlega oförvun af völdum angíótensíns II en þéttni þess eykst fyrir tilstilli telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka vegna áhrifa telmisartans. Telmisartan hemur ekki renín í plasma manna eða lokar jónagöngum. Telmisartan hemur ekki ACE (angiotensin converting enzyme) (kínasa II), ensímið sem brýtur einnig niður bradykínín. Því er ekki búist við að það valdi aukaverkunum sem verða fyrir tilstilli bradykíníns. 80 mg skammtur af telmisartani sem gefinn var heilbrigðum sjálfboðaliðum kom nær alveg í veg fyrir blóðþrýstingshækkun af völdum angíótensíns II. Þessi hamlandi áhrif haldast í 24 klst. og eru mælanleg í allt að 48 klst.

Hýdróklórtíazíð er tíazíðþvagræsilyf. Blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíðþvagræsilyfja er ekki að fullu þekkt. Tíazíð hafa áhrif á endurupptöku salta í nýrnáplum og auka með beinum áhrifum útskilnað natríums og klóríðs nokkurn veginn í sama magni. Vegna þvagræsandi áhrifa hádróklórtíazíðs minnkar plasmarúmmál, renínvirkni í plasma og aldósterónseyting eykst en við það eykst tap kalíums og bikarbónats í þvagi og kalíum í sermi minnkar. Líklegt er að við samtímis gjöf telmisartans sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu sé komið í veg fyrir kalíumtap sem verður fyrir áhrif þessara þvagræsilyfja. Þvagræsandi áhrif hádróklórtíazíðs nást innan 2 klst., hámarksverkun eftir um 4 klst. og verkunin varir í um 6-12 klst.

Verkun og öryggi

Meðferð við háþrýstingi

Eftir gjöf fyrsta skammtis af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrif smám saman fram innan 3 klst. Hámarks blóðþrýstingslækkun næst venjulega 4-8 vikum eftir að meðferð hefst og helst við langtímameðferð. Blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast stöðug í 24 klst. eftir lyfjagjöf og þar með taldar eru síðustu 4 klst. fyrir næstu lyfjagjöf eins og hefur sést við sólarhrings blóðþrýstingsmælingu hjá sjúklingum. Þetta er staðfest með mælingum sem gerðar eru þegar hámarksáhrifum er náð og rétt fyrir næsta skammt (í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem hlutfall lággilda/hágilda helst stöðugt yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani).

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan bæði slagbils- og lagbilsþrýsting án þess að hafa áhrif á púls. Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans eru sambærileg við áhrif efna í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (staðfest í klínískum samanburðarrannsóknum með amlódípríli, atenólóli, enalapríli, hádróklórtíazíði og lisínopríli).

Þegar meðferð með telmisartani er skyndilega hætt breytist blóðþrýstingur smám saman í upphafleg gildi á nokkrum dögum án vísbindinga um afturhvarfsháþrýsting (rebound hypertension). Þurr hósti kom marktækt sjaldnar fyrir hjá sjúklingum í meðferð með telmisartani en hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með ACE-hemlum í klínískum rannsóknum, þar sem beinn samanburður var gerður á þessum tveimur blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

Í ONTARGET rannsókninni (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) voru borin saman áhrif telmisartans, ramiprils og samsetningar telmisartans og ramiprils á hjarta- og æðasjúkdóma hjá 25.620 sjúklingum, 55 ára og eldri, með sögu um kransæðasjúkdóma, heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast, útslagæðakvilla eða sykursýki af tegund 2 ásamt einkennum um skemmdir í marklíffærum (t.d. sjónukvilli, stækkun vinstri slegils, makró- eða míkroalbúmínimiga) sem er áhættuhópur fyrir hjarta- og æðasjúkdómum.

Sjúklingum var slembiraðað í einn af þremur eftirfarandi meðferðarhópum: telmisartan 80 mg (n=8.542), ramipril 10 mg (n=8.576) eða samsetning telmisartans 80 mg og ramiprils 10 mg (n=8.502) og var þeim fylgt eftir í að meðaltali 4,5 ár.

Telmisartan og ramipril höfðu svipuð áhrif til lækkunar á samsetta aðalendapunktinum sem samanstóð af dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepum sem ekki leiddu til dauða, heilablóðfalli sem ekki leiddu til dauða eða sjúkrahúslegu vegna hjartabilunar. Tíðni aðalendapunktsins var svipuð hjá hópnum sem fékk telmisartan (16,7%) og hópnum sem fékk ramipril (16,5%). Áhættuhlutfallið fyrir telmisartan á móti ramiprili var 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10; p (jafngildi) (sýnir að verkun er ekki lakari) = 0,0019 við skekkjumörk 1,13). Hlutfall dánartíðni af öllum orsökum var 11,6% hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani og 11,8% hjá sjúklingum á meðferð með ramiprili.

Telmisartan hafði svipuð áhrif og ramipril á fyrirfram skilgreinda aukaendapunktinn sem samanstóð af dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepum sem ekki leiddu til dauða og heilablóðfalli sem ekki leiddu til dauða [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08), p (jafngildi) (sýnir að verkun er ekki lakari) = 0,0004], aðalendapunkturinn í viðmiðunarrannsókninni HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), þar sem áhrif ramiprils voru borin saman við lyfleysu.

Í TRANSCEND var sjúklingum, sem ekki þöfdu ACE-hemla en voru að öðru leyti með svipuð viðmið við innskráningu eins og í ONTARGET, slembiraðað á telmisartan 80 mg (n=2.954) eða lyfleysu (n=2.972), hvorutveggja gefin til viðbótar við venjulega meðferð. Meðaltímalengd eftirfylgni var 4 ár og 8 mánuðir. Enginn tölfræðilega marktækur munur sást á tíðni samsetta aðalendapunktsins (dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddu til dauða, heilablóðfall sem ekki leiddu til dauða eða sjúkrahúslegu vegna hjartabilunar) [15,7% hjá telmisartan hópnum og 17,0% hjá lyfleysu hópnum með áhættuhlutfalli 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05; p = 0,22)]. Sýnt var fram á ávinning af notkun telmisartans miðað við lyfleysu í fyrirfram skilgreinda aukaendapunktinum sem samanstóð af dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepum sem ekki leiddu til dauða og heilablóðfalli sem ekki leiddu til dauða [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00; p = 0,048)]. Ekki var sýnt fram á ávinning hvað varðar dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

Sjaldnar var greint frá hósta og ofnæmisþjúg hjá sjúklingum sem fengu telmisartan en hjá sjúklingum sem fengu ramipril, aftur á móti var oftast greint frá lágþrýstingi við meðferð með telmisartani.

Samsetning telmisartans og ramiprils hafði ekki í för með sér meiri ávinning en ramipril eða telmisartan hvort í sínu lagi. Dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af öllum orsökum var hærrí við notkun samsetningarinnar. Auk þess var marktækt aukin tíðni blóðkalíumhækkunar, nýrnabilunar, lágþrýstings og yfirliða hjá hópnum sem fékk samsetninguna. Þess vegna er notkun samsetningar telmisartans og ramiprils ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi.

Í PRoFESS rannsókninni (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) hjá sjúklingum 50 ára og eldri sem nýlega höfðu fengið heilablóðfall kom fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans miðað við lyfleysu, 0,70% samanborið við 0,49% [RR 1,43 (95% öryggisbil 1,00-2,06)]. Tíðni blóðsýkinga sem leiddu til dauða jókst hjá sjúklingum sem fengu telmisartan (0,33%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,16%) [RR 2,07 (95% öryggisbil 1,14-3,76)]. Aukin tíðni blóðsýkinga sem komu fram í tengslum við notkun telmisartans getur verið tilviljun eða tengst verkun sem er ekki enn þekkt.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsókuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaaðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka. Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með hýdróklórtíazíði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og lækkar dánartíðni vegna þeirra.

Áhrif ákveðinnar skammtasamsetningar (fixed dose combination) telmisartans/hýdróklórtíazíðs á tíðni hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni vegna þeirra eru ekki þekkt.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazíði: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~ 100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Samtímis gjöf hýdróklórtíazíðs og telmisartans virðist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf hvors efnis fyrir sig hjá heilbrigðum einstaklingum.

Frásög:

Telmisartan: Eftir inntöku næst hámarksþéttni telmisartans eftir 0,5-1,5 klst. Aðgengi telmisartans eftir 40 mg og 160 mg skammta var annars vegar 42% og hins vegar 58%. Fæða minnkar aðgengi telmisartans lítillaga með minnkun á flatarmáli undir plasmáþéttu-tímaferli (AUC) um 6% fyrir 40 mg töflu og um 19% eftir 160 mg skammt. Plasmáþéttu er sú sama 3 klst. eftir inntöku hvort sem telmisartan er tekið fastandi eða með fæðu. Þessi litla minnkun á AUC er ekki talin minnka verkun lyfsins. Engin marktæk uppsöfnun verður á telmisartani í plasma eftir endurtekna skammta. Hýdróklórtíazíð: Eftir inntöku Tolucombi næst hámarksþéttu hýdróklórtíazíðs eftir um 1,0-3,0 klst. Vegna vaxandi útskilnaðar hýdróklórtíazíðs um nýru var nýting (absolute bioavailability) um 60%.

Dreifing:

Telmisartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum ($> 99,5\%$), aðallega albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteinu. Dreifingarrúmmál telmisartans er um 500 l, sem bendir auk þess til bindingar í vefjum.

Hýdróklórtíazið er 68% bundið plasmapróteinum og dreifingarrúmmál er 0,83-1,14 l/kg.

Umbrot:

Telmisartan umbrotnar með samtengingu og myndar lyfjafræðilega óvirkt acýlgjúkúróníð. Gljúkúróníð óbreytt virka efnisins er eina umbrotsefnið sem hefur greinst í mönnum. Eftir einn stakan skammt af ¹⁴C-merktu telmisartani samsvarar gljúkúróníðið um 11% af geislavirkninni sem mælist í plasma.

Cýtókróm P450 ísóensím taka ekki þátt í umbrotum telmisartans.

Hýdróklórtíazið er ekki umbrotið hjá mönnum.

Brotthvarf:

Telmisartan: Eftir gjöf ¹⁴C-merkts telmisartans í bláæð eða til inntöku varð brotthvarf meirihluta af gefnum skammti (> 97%) með hægðum eftir útskilnað í galli. Aðeins smávægilegt magn fannst í þvagi. Heildarplasmaúthreinsun telmisartans eftir inntöku er > 1.500 ml/mín. Lokahelmingunartími var > 20 klst.

Hýdróklórtíazið er nær eingöngu skilið út óbreytt í þvagi. Um 60% af skammti til inntöku hverfur á innan við 48 klst. Nýrnaúthreinsun er um 250-300 ml/mín. Lokahelmingunartími hýdróklórtíaziðs er 10-15 klst.

Línulegt/ólinulegt samband

Telmisartan: Lyfjahvörf telmisartans eftir inntöku eru ólínuleg á skammtabilinu 20-160 mg og plasmabéttni (C_{max} og AUC) eykst hlutfallslega meira við stærri skammta. Hýdróklórtíazið sýnir línuleg lyfjahvörf.

Aldraðir

Lyfjahvörf telmisartans eru eins hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum yngri en 65 ára.

Kyn

Plasmabéttni telmisartans er venjulega 2-3 sinnum hærrí hjá konum en körlum. Í klínískum rannsóknum sást hins vegar ekki marktæk aukning á blóðþrýstingssvörun eða tíðni stöðubundins lágþrýstings hjá konum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Meiri tilhneiging til hærrí plasmabéttni hýdróklórtíaziðs sást hjá konum en körlum. Þetta er ekki talið hafa klíníska þýðingu.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnaútskilnaður stuðlar ekki að úthreinsun telmisartans. Byggt á takmarkaðri reynslu hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-60 ml/mín, miðgildi um 50 ml/mín.) er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að fjarlægja telmisartan úr blóði með blóðskilun. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er hraði brotthvarfs hýdróklórtíaziðs minni. Í almennri rannsókn hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun að meðaltali 90 ml/mín. var helmingunartími brotthvarfs hýdróklórtíaziðs lengri. Hjá sjúklingum með óstarfhæf nýru (functionally anephric patients) er helmingunartími brotthvarfs um 34 klst.

Skert lifr starfsemi

Í rannsóknum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi var aukning á nýtingu (absolute bioavailability) allt að 100%. Helmingunartími brotthvarfs er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í fyrri forklínískum rannsóknum á öryggi við samtímis gjöf telmisartans og hýdróklórtíaziðs hjá rottum og hundum með eðlilegan blóðþrýsting í skömmtum sem gáfu sambærilega útsetningu og á klíníska skammtabilinu komu ekki fram önnur áhrif en þegar höfðu komið fram við gjöf hvors efnisins fyrir sig. Engar eiturverkanir komu fram sem hafa þýðingu fyrir notkun fyrir menn.

Eituráhrif, sem einnig eru vel þekkt úr forklínískum rannsóknum með ACE-hemlum og angíótensín II blokkum, voru: lækkun á rauðkornagildum (rauðkornum, blóðrauða, blóðkornaskilum), breytingar á blóðflæði nýrna (hækkað köfnunarefni úr þvagefni og kreatínín í blóði), aukin renínvirkni í plasma,

stækkun (hypertrophy/hyperplasia) á nálægum frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) og sár á magaslímhúð. Hægt var að komast hjá eða lækna þessar vefskemmdir í magaslímhúð (gastric lesions) með því að gefa að auki saltvatnslausn til inntöku og hafa dýrin saman í búi (group housing of animals). Hjá hundum sást útvíkkun og visnun í nýrnapiplum. Þessi áhrif eru talin vera vegna lyfjafræðilegra áhrif telmisartans.

Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við skammta telmisartans yfir eitrunarmörkum komu hins vegar fram áhrif á þroska afkvæma eftir fæðingu eins og minni líkamsþyngd og seinkun á opnun augna.

Telmisartan sýndi engin merki um stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum. Í rannsóknum á hýdróklórtíaziði hafa komið fram misvísandi vísbendingar um eituráhrif á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrif í sumum dýralíkönum. Þrátt fyrir mikla reynslu af notkun hýdróklórtíaziðs hjá mönnum hefur hins vegar ekki verið unnt að sýna fram á tengsl milli notkunar lyfsins og aukinnar æxlismyndunar.

Vegna hugsanlegra eiturverkana telmisartans/hýdróklórtíaziðs samsetningar á fóstur er vísað til kafla 4.6.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýlsellulósi
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat
Mannítól
Meglúmín
Póvídón (K30)
Rautt járnnoxíð (E172)
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumhýdroxíð (E524)
Natríumsterýlfúmarat
Sorbitól (E420)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnur (OPA/Ál/PVC þynnur//Ál þynnur): 3 ár
Þynnur (OPA/Ál/PE þynnur með þurrkefni//Ál þynnur): 2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluhitastig lyfsins.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur (OPA/Ál/PVC þynnur//Ál þynnur): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 tafla í öskju.
Þynnur (OPA/Ál/PE þynnur með þurrkefni//Ál þynnur): 14 x 1 og 98 x 1 tafla í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009

EU/1/13/821/010

EU/1/13/821/031

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. mars 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. janúar 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Tolucombi 80 mg/25 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 25 mg af hýdróklórtíaziði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 114 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 294,08 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít til næstum hvít eða gulhvít á annarri hliðinni og gul með marmaraáferð á hinn hlið tveggja-laga tvíkúptrar sporöskjulaga töflu, 18 mm x 9 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension).

Tolucombi, sem inniheldur ákveðna skammtsamsetningu (fixed dose combination) (80 mg telmisartan/25 mg hýdróklórtíazið), er ætlað fullorðnum þegar ekki hefur verið unnt að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hýdróklórtíazið) eða sjúklingum þar sem áður hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með því að gefa telmisartan og hýdróklórtíazið sitt í hvoru lagi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Tolucombi á að gefa sjúklingum þegar ekki hefur verið unnt að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með telmisartani einu sér. Mælt er með að skammtur hvors lyfs fyrir sig sé aukinn smám saman áður en skipt er yfir í ákveðna skammtsamsetningu. Við viðeigandi klínískar aðstæður má hafa í huga að skipta beint úr einlyfjameðferð í samsetta meðferð.

- Tolucombi 80 mg/25 mg má gefa sjúklingum einu sinni á sólarhring þegar ekki hefur verið unnt að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með Tolucombi 80 mg/12,5 mg eða sjúklingum þar sem áður hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með því að gefa telmisartan og hýdróklórtíazið sitt í hvoru lagi.

Tolucombi fæst einnig í styrkleikunum 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg.

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með reglubundnu eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta lifrastarfsemi ætti skammtur ekki að vera stærri en

Tolucombi 40 mg/12,5 mg einu sinni á dag. Tolucombi er ekki ætlað sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tolucombi hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Tolucombi töflur eru til notkunar einu sinni á sólarhring. Töflurnar á að taka inn með vökva, með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir öðru hvoru virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ofnæmi fyrir öðrum lyfjum sem eru súlfónamíðafleiður (hýdróklórtíazíð er súlfónamíðafleiða).
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Gallteppa eða kvillar vegna þrenginga í gallvegum.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín).
- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði (refractory hypokalemia), hækkað kalsíum í blóði.

Ekki má nota Tolucombi samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 6).

Skert lifrarstarfsemi

Tolucombi á ekki að gefa sjúklingum með gallteppu, kvilla vegna þrenginga í gallvegum eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) þar sem telmisartan hverfur brott að mestu leyti með galli. Búast má við að lifrarúthreinsun telmisartans sé skert hjá þessum sjúklingum.

Auk þess skal gæta varúðar við notkun Tolucombi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem lítilsháttar breyting á vökva og saltajafnvægi getur valdið lifrardái. Engin klínísk reynsla er af notkun Tolucombi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð til eins starfhæfs nýra ef þeir eru meðhöndlaðir með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Tolucombi má ekki nota handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín) (sjá kafla 4.3). Engin reynsla er af gjöf Tolucombi handa

sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýraígræðslu. Reynsla af gjöf Tolucombi er takmörkuð hjá sjúklingum með væga til meðalskerta nýrnastarfsemi og því er mælt með reglulegum mælingum á kalíum-, kreatínín- og þvagsýrugildum í sermi. Blóðnituraukning tengd tíazíðþvagræsilyfjum getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Blóðþurrð í æðum

Lágþrýstingur með einkennum (symptomatic hypotension) getur komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt ástand skal lagfæra áður en Tolucombi er gefið.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnaudsýnleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Annað ástand þar sem renín-angiótensín-aldósterónkerfið er örvað

Hjá sjúklingum þar sem starfsemi æðaveggja og nýrna er einkum háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun (congestive heart failure) eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar á meðal nýrnaslagæðaþrengsli) hefur meðhöndlun með lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi, verið tengd bráðum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, þvagþurrð eða mjög sjaldan bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni munu almennt ekki svara háþrýstingslyfjum sem verka með því að hemja renín-angiótensínkerfið. Því er ekki mælt með notkun Tolucombi.

Ósæðar- og míturlokuþrengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og með önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum, sem eru með ósæðar- eða míturlokuþrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla

Meðferð með tíazíði getur skert glúkósaþol en hins vegar getur blóðsykurslækkun átt sér stað hjá sykursýkisjúklingum sem eru á meðferð með insúlíni eða blóðsykurslækkandi lyfjum ásamt meðferð með telmisartani. Þess vegna skal íhuga að fylgjast náið með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta af insúlíni eða blóðsykurslækkandi lyfjum þar sem við á. Dulin sykursýki getur komið í ljós við tíazíðmeðferð.

Hækkuð gildi kólesteróls og þríglýseríða hafa verið tengd meðferð með tíazíðþvagræsilyfjum; hins vegar hafa lítil eða engin áhrif sést af þeim 12,5 mg skammti sem Tolucombi inniheldur. Óhóflega mikið magn þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt geta komið fram hjá sumum sjúklingum í tíazíðmeðferð.

Truflanir á saltbúskap

Reglulega og með hæfilegu millibili skulu gerðar mælingar á söltum í sermi, eins og á við um alla sjúklinga sem eru á þvagræsandi meðferð.

Tíazíð og þar með talið hýdróklórtíazíð geta valdið vökva- eða saltaröskun (að meðtöldum kalíumskorti, natríumskorti og blóðlýtingu vegna blóðklóríðalækkunar). Einkenni um vökva- eða saltaröskun eru munnþurrkur, þorsti, þróttleysi, svefnhöfði, drungi, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, vöðvaslappleiki, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraðtaktur og meltingaróþægindi svo sem

ógleði og uppköst (sjá kafla 4.8).

- **Blóðkalíumlækkun**

Þó að meðferð með tíazíðþvagræsilyfjum geti valdið blóðkalíumlækkun getur samtímis meðferð með telmisartani dregið úr kalíumlækkun sem verður vegna þvagræsingar. Hættan á blóðkalíumlækkun er meiri hjá sjúklingum með skorpulifur, við mikla þvagræsingu, hjá sjúklingum sem ekki fá nægilegt magn salta til inntöku og sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með barksterum eða ACTH (kortikótrópíni) (sjá kafla 4.5).

- **Blóðkalíumhækkun**

Hins vegar getur orðið hækkun á kalíum í blóði vegna hömlunar á angíótensín II (AT₁) viðtökum vegna telmisartaninnihalds í Tolucombi. Þótt ekki hafi komið fram klínískt marktæk hækkun á kalíum í blóði við notkun Tolucombi eru skert nýrnastarfsemi og/eða hjartabilun og sykursýki þættir sem skapa hættu á hækkun kalíums í blóði. Gæta skal varúðar við samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltuppbótar sem inniheldur kalíum og Tolucombi (sjá kafla 4.5).

- **Blóðnatríumlækkun og blóðlýting vegna blóðklóríðalækkunar**

Ekki hefur verið sýnt fram á að Tolucombi geti dregið úr eða komið í veg fyrir lækkun á natríum í blóði vegna notkunar þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt lítill og þarfnast venjulega ekki meðferðar.

- **Blóðkalsíumhækkun**

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið lítilsháttar og sveiflukenndri hækkun á kalsíum í sermi ef þekkt efnaskiptatruflun kalsíums er ekki til staðar. Umtalsverð hækkun á kalsíum í blóði gæti verið vísbending um dulið kalkvakaóhóf. Meðferð með tíazíðum skal hætt áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtla.

- **Blóðmagnesíumlækkun**

Tíazíð geta aukið útskilnað magnesíums í þvagi sem getur leitt til magnesíumskorts (sjá kafla 4.5).

Laktósa, sorbitól og natríum

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur 294,08 mg af sorbitóli í hverri töflu, sem jafngildir 5 mg/kg/dag ef líkamspýngd er 58,8 kg. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa). Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru samhliða. Sjúklingar sem eru 58,8 kg eða léttari og eru með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

Mismunur á kynstofnum

Eins og á við um alla aðra angíótensín II blokka er telmisartan greinilega minna virkt til lækkunar blóðþrýstings hjá fólki af svörtum kynstofni en öðrum, líklega vegna hærri tíðni lágra reníngilda hjá svertingjum með háþrýsting.

Annað

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða æðakerfinu, valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

Almennt

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu. Við notkun tíazíðþvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, hafa versnun eða virkjun rauðra úlfa komið fram. Við notkun tíazíðþvagræsilyfja hafa sést tilvik um ljósnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8). Komi ljósnæmisviðbrögð fram meðan á meðferð

stendur er ráðlagt að stöðva meðferð. Ef endurtekin notkun þvagræsilyfs er talin nauðsynleg er mælt með því að verja útsett svæði gegn sól eða tilbúinni UVA geislun.

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka

Hýdróklórtíazið, sem er sulfónamíð eða sulfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem leiða til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, skammvinnri nærsýni og bráðri þrönghornsgláku. Meðal einkenna eru bráð minnkun á sjónskerpu eða augnverkur og koma þau yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða nokkurra vikna frá því að lyfjagjöf hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til varanlegra breytinga á sjón. Fyrsta aðgerð gegn þessu er að hætta meðferð með hýdróklórtíaziðs eins fljótt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að grípa inn í með læknisfræðilegum aðgerðum eða skurðaðgerð, ef ekki næst stjórn á augnþrýstingnum. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum eða penicillíni.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknnum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönnum, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hydrochlorothiazidi. Ljósnaemisáhrif hydrochlorothiazids geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazid um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir, svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu⁶. Notkun hydrochlorothiazids getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hydrochlorothiazids. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hydrochlorothiazids. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun Tolucombi og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hydrochlorothiazid ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hydrochlorothiazids.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lítíum

Afturkræf hækkan á lítíumþéttni í sermi og eiturverkanir hafa sést við samtímis gjöf lítíums og ACE hemla. Mjög sjaldgæf tilvik hafa einnig sést við notkun angíótensín II viðtakablokka (þar með talið Tolucombi). Ekki er mælt með samtímis gjöf lítíums og Tolucombi (sjá kafla 4.4). Ef samtímis notkun þessara lyfja reynist nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi meðan á samtímis meðferð stendur.

Lyf sem tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur þvagræsilyf sem auka útskilnað kalíums, hægðalyf, barksterar, ACTH, amfóterísín, karbenoxólón, penicillín-G natríum, salísýlsýra og afleiður hennar).

Ef þessum lyfjaefnum er ávísað samtímis hýdróklórtíazið-telmisartan samsetningu, er ráðlagt að mæla plasmáþéttu kalíums. Þessi lyf geta aukið áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi (sjá kafla 4.4).

Lyf sem geta aukið kalíumþéttu eða valdið blóðkalíumhækkun (t.d. ACE-hemlar, kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppþót, saltuppþót sem inniheldur kalíum, ciklósporin eða önnur lyf svo sem

heparínnatríum).

Ef þessum lyfjum er ávísað ásamt samsetningu með hýdróklórtíazíði og telmisartani er mælt með reglulegum mælingum á kalíum í plasma. Byggt á reynslu við notkun annarra lyfja, sem hafa áhrif á renín-angíótensínkerfið, getur samtímis notkun ofangreindra lyfja aukið kalíum í sermi og hún er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á

Mælt er með reglubundnu eftirliti með kalíum í sermi og töku hjartarafrits þegar Tolucombi er gefið samtímis lyfjum sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðum, lyfjum við hjartsláttaróreglu) og eftirtöldum lyfjum sem auka hættu á „torsades de pointes“ (en þar á meðal eru nokkur lyf við hjartsláttaróreglu), en blóðkalíumlækkun eykur tilhneigingu til „torsades de pointes“.

- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia (t.d. kínidín, hýdrókínidín, disópýramíð)
- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki III (t.d. amíóðarón, sótalól, dófetilíð, íbútilíð)
- sum geðrofslyf (antipsychotics): (t.d. tíorídazín, klórprómazín, levómeprómazín, tríflúóperazín, cýamemazín, súlpiríð, súltópríð, amísúlpríð, tíapríð, pímozíð, halóperidól, dróperidól)
- önnur (t.d. beprídíl, cisapríð, dífemaníl, erytromýcín IV, halófantrín, mízólastín, pentamídín, sparfloxacín, terfenadín, vincamín IV).

Digitalisglýkósíðar

Blóðkalíumlækkun vegna tíazíðs eða blóðmagnesiumlækkun geta komið af stað hjartsláttaróreglu tengdri digitalisnotkun (sjá kafla 4.4).

Digoxín

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmaþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Telmisartan getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Sykursýkilyf (til inntöku og insúlín)

Verið getur að breyta þurfi skömmtum lyfja við sykursýki (sjá kafla 4.4).

Metformín

Gæta skal varúðar við notkun metformíns: Hætta á mjólkursýrublóðsýringu (lactic acidosis) við hugsanlega skerðingu á nýrnastarfsemi vegna áhrifa hýdróklórtíazíðs.

Kólestýramín og kolestipólresín

Frásog hýdróklórtíazíðs minnkar í návist jónaskiptaresína.

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Bólgueyðandi gigtarlyf (þ.e. asetýlsalisýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf) geta minnkað þvagræsandi, natríumlosandi og blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíðþvagræsilyfja og blóðþrýstingslækkandi verkun angíótensín II blokka.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. ofþornaðir sjúklingar eða aldraðir sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis notkun angíótensín II blokka og lyfja sem hamla cýcló-oxýgenasa valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar við slíka samtímis notkun, einkum hjá öldruðum. Gæta skal að hæfilegri vökvagið hjá sjúklingunum og íhuga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samtímis meðferð er hafin og síðan með reglulegu millibili.

Í einni rannsókn leiddi samhliða notkun telmisartans og ramiprils til allt að 2,5 faldrar aukningar á AUC_{0-24} og C_{max} fyrir ramipril og ramiprilat. Klínísk mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Aminur sem hafa áhrif á blóðþrýsting (pressor amines) (t.d. noradrenalín)

Verkun amína sem hafa áhrif á blóðþrýsting getur minnkað.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. túbókúrarín)

Verkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi getur aukist við samtímis notkun hýdróklórtíazíðs.

Lyf sem eru notuð í meðferð við þvagsýrugigt (t.d. próbenesíð, súlfínprázón og allópúrinól)

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtun lyfja sem auka útskilnað þvagsýru (uricosuric medications) þar sem hýdróklórtíazíð getur hækkað þvagsýrugildi í sermi. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta próbenesíðs eða súlfínprázóns. Samtímis notkun tíazíða getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli.

Kalsíumsölt

Tíazíðþvagræsilyf geta hækkað kalsíumgildi í sermi vegna minni útskilnaðar. Þurfi að gefa kalsíumuppbót eða kalíumsparandi lyf (t.d. D-vítamín meðferð) skal hafa eftirlit með kalsíumgildum í sermi og breyta skömmtum kalsíums í samræmi við niðurstöður.

Beta-blokkar og díazóxíð

Tíazíð geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og díazóxíðs.

Andkólínvirk lyf (t.d. atrópín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða með því að draga úr þarmahreyfingum og seinka magatæmingu.

Amantadín

Tíazíð geta aukið hættu á aukaverkunum sem amantadín veldur.

Frumueyðandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, metótrexat)

Tíazíð geta dregið úr nýrnaútskilnaði frumueyðandi lyfja og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Byggt á lyfjafræðilegum eiginleikum eftirtalinna lyfja má búast við að þau auki blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja þar með talið telmisartans: Baklófen, amífosín.

Enn fremur geta áfengi, barbitúröt, sterk verkjalyf (narcotics) eða þunglyndislyf aukið hættu á stöðubundnum lágþrýstingi

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angíótensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun Tolucombi á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættu á vansköpunarvaldandi áhrifum af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að útsetning fyrir angíótensín II blokkum á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, seinkun beinmyndunar höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3). Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíaziðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Samkvæmt lyfjafræðilegum verkunarhætti hýdróklórtíaziðs gæti notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu dregið úr blóðflæði til fósturs um fylgju og gæti haft áhrif á fóstur eða nýbura og leitt til gulu, truflunar á saltajafnvægi og blóðflagnafæðar.

Hýdróklórtíazið ætti ekki að nota við bjúgi á meðgöngu, háum blóðþrýstingi á meðgöngu eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og minnkuðu gegnumflæði um fylgju, án gagnlegra áhrifa á framgang sjúkdómsins.

Ekki ætti að nota hýdróklórtíazið við háþrýstingi hjá ófrískum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota aðra meðferð.

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tolucombi meðan á brjóstagjöf stendur, er ekki mælt með notkun Tolucombi hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Hýdróklórtíazið skilst út í brjóstamjólki í litlu magni. Stórir skammtar af tíaziði, sem valda mikilli þvagræsingu, geta hamlað mjólkurmyndun. Ekki er mælt með notkun Tolucombi hjá konum sem eru með barn á brjósti. Ef Tolucombi er notað meðan á brjóstagjöf stendur, skal nota eins litla skammta og mögulegt er.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans og hýdróklórtíaziðs.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tolucombi getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl eða syfja getur stöku sinnum komið fram við notkun Tolucombi.

Við akstur eða notkun véla skal hafa í huga að með Tolucombi getur stöku sinnum komið fram sundl eða svefnhöfgi.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá er sundl. Alvarlegur ofsabjúgur getur mjög sjaldan komið fram ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Heildartíði og mynstur aukaverkana sem greint var frá við notkun telmisartan/hýdróklórtíaziðs 80 mg/25 mg voru sambærileg og komu fram við notkun telmisartan/hýdróklórtíaziðs 80 mg/12,5 mg. Ekki var sýnt fram á tengsl aukaverkana við skammtastærðir og engin tengsl komu fram við kyn, aldur eða kynþátt sjúklinganna.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem skýrt var frá í öllum klínískum rannsóknum og komu oftast fram ($p \leq 0,05$) fyrir telmisartan og hýdróklórtíazið en lyfleysu eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffærakerfum. Aukaverkanir sem vitað er að koma fram fyrir hvort efnið fyrir sig en hafa ekki komið fram í klínískum rannsóknum geta komið fram við meðferð með Tolucombi.

Aukaverkunum er raðað eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra

Mjög sjaldgæfar: Berkjubólga, kokbólga, skútabólga

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Versnun eða virkjun rauðra úlfa¹

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumlækkun

Mjög sjaldgæfar: Hækkun þvagsýra í blóði, blóðnatríumlækkun

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: Kvíði

Mjög sjaldgæfar: Þunglyndi

Taugakerfi

Algengar: Sundl

Sjaldgæfar: Yfirlið, náladofi

Mjög sjaldgæfar: Svefnleysi, svefntruflanir

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir, þokusýn

Eyru og vöndarhús

Sjaldgæfar: Svimi

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur, hjartsláttartruflanir

Æðar

Sjaldgæfar: Lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Andnauð

Mjög sjaldgæfar: Öndunarörðugleikar (þ.m.t. lungnabólga og lungnabjúgur)

Meltingarfæri

Sjaldgæfar: Niðurgangur, munnþurrkur, vindgangur

Mjög sjaldgæfar: Kvíðverkur, hægðatregða, meltingartruflanir, uppköst, magabólga

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi/liftrarsjúkdómur²

Húð og undirhúð

Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur (einnig banvænn), roðapot, kláði, útbrot, ofsviti, ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	
Sjaldgæfar:	Bakverkur, vöðvakrampar, vöðvaverkur
Mjög sjaldgæfar:	Liðverkur, vöðvakrampar, verkur í útlím
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar:	Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Brjóstverkur
Mjög sjaldgæfar:	Inflúensulík einkenni, verkur
Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	Hækkun þvagsýru í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Hækkun kreatínins í blóði, hækkun kreatínfosfókínasa í blóði, hækkun lifrarendíma

1: Byggt á reynslu eftir markaðssetningu

2: Sjá nánari lýsingu í undirkaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“

Viðbótarupplýsingar um hvort efnið fyrir sig

Aukaverkanir sem hafa verið skráðar fyrir hvort efni fyrir sig geta verið hugsanlegar aukaverkanir við notkun Tolucombi þrátt fyrir að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

Telmissartan:

Aukaverkanir komu fram í svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og þeim sem voru meðhöndlaðir með telmissartani.

Heildartíðni aukaverkana sem skýrt var frá fyrir telmissartan (41,4%) var venjulega sambærileg við lyfleysu (43,9%) í samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Eftirfarandi aukaverkunum, sem taldar eru upp hér á eftir, hefur verið safnað saman úr öllum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með telmissartani við háþrýstingi eða hjá sjúklingum 50 ára eða eldri sem voru í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar:	Sýking í efri hluta öndunarfæra, þvagfærasýkingar þ.m.t. blöðrubólga
Mjög sjaldgæfar:	Blóðeitrun, þ.m.t. banvæn ³

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar:	Blóðleysi
Mjög sjaldgæfar:	Eósínfíklafjöld, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmi, bráðaofnæmi
------------------	---------------------

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðsykurslækkun (hjá sykursýkisjúklingum)

Hjarta

Sjaldgæfar:	Hægsláttur
-------------	------------

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar:	Svefnhöfgi
------------------	------------

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar:	Hósti
Koma örsjaldan fyrir:	Millivefslungnasjúkdómur ³
Meltingarfæri	
Mjög sjaldgæfar:	Óþægindi í maga
Húð og undirhúð	
Mjög sjaldgæfar:	Exem, lyfjaútbrot, eitrunarútbrot á húð
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög sjaldgæfar:	Liðhrörnun, verkur í sinum
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar:	Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráð nýrnabilun)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög sjaldgæfar:	Lækkun blóðrauða
3: Sjá nánari lýsingu í undirkaflanum „Lýsing á völdum aukaverkunum“	
<u>Hýdróklórtíazið:</u>	
Hýdróklórtíazið getur valdið eða aukið blóðþurrð sem getur valdið saltaójafnvægi (sjá einnig kafla 4.4).	
Aukaverkanir af óþekktri tíðni sem hafa komið fram við notkun hýdróklórtíaziðs eins sér eru meðal annars:	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Tíðni ekki þekkt:	Munnvatnskirtlabólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	
Tíðni ekki þekkt:	Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)
Blóð og eitlar	
Mjög sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð (stundum ásamt purpura)
Tíðni ekki þekkt:	Vanmyndunarblóðleysi, rauðalosblóðleysi, beinmergsbrestur, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, kyrningahrap
Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt:	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi
Innkirtlar	
Tíðni ekki þekkt:	Ófullnægjandi stjórn á sykursýki
Efnaskipti og næring	
Algengar:	Blóðmagnesiumlækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalsíumhækkun
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar
Tíðni ekki þekkt:	Lystarleysi, minnkuð matarlyst, saltaójafnvægi, of hátt kólesteról í blóði, of hár blóðsykur, blóðþurrð
Geðræn vandamál	
Tíðni ekki þekkt:	Eirðarleysi

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar: Höfuðverkur
Tíðni ekki þekkt: Svimi

Augu

Tíðni ekki þekkt: Gulsýni (xanthopsia), vökvasöfnun í æðu, bráð nærsýni, bráð þrönghornsgláka

Æðar

Tíðni ekki þekkt: Æðabólga með drepi

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Koma örsjaldan fyrir: Brátt andnaðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4)

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði
Tíðni ekki þekkt: Brisbólga, magaóþægindi

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt: Lifrarfrumugula eða gula vegna galleppu

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: Heilkenni er líkist rauðum úlfum, ljósnæmisviðbrögð, æðabólga í húð, eitrunardrep í húðþekju, regnbogaroði

Stoðkerfi og bandvefur

Tíðni ekki þekkt: Máttleysi

Nýru og þvægfæri

Tíðni ekki þekkt: Nýra- og skjóðubólga, starfstruflun í nýrum, sykur í þvagi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Tíðni ekki þekkt: Hiti

Rannsóknaniðurstöður

Tíðni ekki þekkt: Hækkun þríglýseríða

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlileg lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdómur

Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu á telmisartani komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

Blóðeitrun

Í PRoFESS rannsókninni kom fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans miðað við lyfleysu. Þessi niðurstaða getur verið tilviljun eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt (sjá kafla 5.1).

Millilífssjúkdómur í lungum

Greint hefur verið frá tilvikum um millilífssjúkdóm í lungum eftir markaðssetningu lyfsins í tímabundnu samhengi við notkun telmisartans. Orsakasamband hefur hins vegar ekki verið staðfest.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð gögn liggja fyrir um ofskömmtnun telmisartans hjá mönnum. Ekki er vitað að hve miklu leyti er hægt að fjarlægja hýdróklórtíazíð með blóðskilun.

Einkenni

Þekktustu einkenni ofskömmtnunar með telmisartani eru lágþrýstingur og hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur, sundl, uppköst, aukið kreatínín í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig komið fram. Ofskömmtnun með hýdróklórtíazíði er tengd saltatapi (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun) og blóðþurrð vegna of mikillar þvagræsingar. Algengustu vísbendingar og einkenni um ofskömmtnun eru ógleði og svefnhöfgi. Blóðkalíumlækkun getur valdið sinadrætti og/eða aukið hjartsláttartruflanir tengdar samtímis notkun digitalisglýkósíða eða sumra lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum.

Meðferð

Ekki er hægt að fjarlægja telmisartan með blóðskilun. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita einkenna- og stuðningsmeðferð. Meðferð er háð þeim tíma frá því lyfið var tekið og hve einkenni eru alvarleg. Mælt er með því að framkalla uppköst og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á söltum í sermi og kreatíníni. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúkling liggja á bakinu og gefa salta- og vökvauppbót strax.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renín-angiótensínkerfið, angiótensín II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum, ATC flokkur: C09DA07.

Tolucombi er samsett úr angiótensín II viðtakablokka, telmisartani og tíazíðþvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Blanda þessara efna hefur samverkandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar blóðþrýsting meira en þegar annað hvort efnið er notað eitt sér. Með Tolucombi gefnu einu sinni á dag fæst áhrifarík og góð lækkun blóðþrýstings á öllu skammtabilinu.

Verkunarháttur

Telmisartan, sem er virkt eftir inntöku, er sértækur angiótensín II viðtakablokki af undirflokki 1 (AT₁). Telmisartan keppir við angiótensín II með mikilli sækni á bindistað þess á AT₁-viðtakaundirflokki, en við hann er bundin hin þekkta verkun angiótensíns II. Telmisartan hefur ekki neina örvandi verkun (partial agonist activity) við AT₁-viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁-viðtakann. Bindingin er langvarandi. Telmisartan sýnir ekki sækni í aðra viðtaka, þar á meðal AT₂ og aðra minna þekkta AT-viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt og heldur ekki áhrif þeirra við hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II en þéttni þess eykst fyrir tilstilli telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka vegna áhrifa telmisartans. Telmisartan hemur ekki renín í plasma manna eða lokar jónagöngum. Telmisartan hemur ekki ACE (angiotensin converting enzyme) (kínasa II), ensímið sem brýtur einnig niður bradykínín. Því er ekki búist við að það valdi aukaverkunum sem verða fyrir tilstilli bradykíníns. 80 mg skammtur af telmisartani sem gefinn var heilbrigðum sjálfboðaliðum kom nær alveg í veg fyrir blóðþrýstingshækkun af völdum angiótensíns II. Þessi hamlandi áhrif haldast í 24 klst. og eru mælanleg í allt að 48 klst.

Hýdróklórtíazíð er tíazíðþvagræsilyf. Blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíðþvagræsilyfja er ekki að fullu þekkt. Tíazíð hafa áhrif á endurupptöku salta í nýrnapiplum og auka með beinum áhrifum útskilnað natríums og klóríðs nokkurn veginn í sama magni. Vegna þvagræsandi áhrifa

hýdróklórtíaziðs minnkar plasmarúmmál, renínvirkni í plasma og aldósterónseyting eykst en við það eykst tap kalíums og bikarbónats í þvagi og kalíum í sermi minnkar. Líklegt er að við samtímis gjöf telmisartans sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu sé komið í veg fyrir kalíumtap sem verður fyrir áhrif þessara þvagræsilyfja. Þvagræsandi áhrif hýdróklórtíaziðs nást innan 2 klst., hámarksverkun eftir um 4 klst. og verkunin varir í um 6-12 klst.

Verkun og öryggi

Meðferð við háþrýstingi

Eftir gjöf fyrsta skammts af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrif smám saman fram innan 3 klst. Hámarks blóðþrýstingslækkun næst venjulega 4-8 vikum eftir að meðferð hefst og helst við langtímameðferð. Blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast stöðug í 24 klst. eftir lyfjagjöf og þar með taldar eru síðustu 4 klst. fyrir næstu lyfjagjöf eins og hefur sést við sólarhrings blóðþrýstingsmælingu hjá sjúklingum. Þetta er staðfest með mælingum sem gerðar eru þegar hámarksáhrifum er náð og rétt fyrir næsta skammt (í samanburðarránsóknum með lyfleysu þar sem hlutfall lággilda/hágilda helst stöðugt yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani).

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan bæði slagbils- og lagbilsþrýsting án þess að hafa áhrif á púls. Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans eru sambærileg við áhrif efna í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (staðfest í klínískum samanburðarránsóknum með amlóðipíni, atenólóli, enalapríli, hýdróklórtíaziði og lisínopríli).

Hjá sjúklingum, sem ekki höfðu svarað meðferð með 80 mg/12,5 mg samsetningunni, sást stígvaxandi lækkun á blóðþrýstingi 2,7/1,6 mmHg (slagbilsþrýstingur/lagbilsþrýstingur) (munur í breytingu á aðlöguðu meðaltali frá upphafsgildi) þegar 80 mg/25 mg samsetning var notuð samanborið við áframhaldandi meðferð með 80 mg/12,5 mg samsetningu í tvíblindri klínískri samanburðarránsókn (n=687 sjúklingar metnir með tilliti til virkni). Blóðþrýstingur lækkaði enn frekar í framhaldsránsókn með 80/25 mg samsetninguna (samtals minnkun um 11,5/9,9 mmHg (slagbilsþrýstingur/lagbilsþrýstingur)).

Í greiningu á sameinuðum niðurstöðum úr 2 svipuðum 8 vikna tvíblindum samanburðarránsóknum með lyfleysu með valsartan/hýdróklórtíazið 160 mg/25 mg (n=2.121 sjúklingar metnir með tilliti til virkni) sást marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi 2,2/1,2 mmHg (slagbilsþrýstingur/lagbilsþrýstingur) (munur í breytingu á aðlöguðu meðaltali frá upphafsgildi) hjá telmisartan/hýdróklórtíazið 80 mg/25 mg samsetningunni.

Þegar meðferð með telmisartani er skyndilega hætt breytist blóðþrýstingur smám saman í upphafleg gildi á nokkrum dögum án vísbendinga um afturhvarfsháþrýsting (rebound hypertension). Þurr hósti kom marktækt sjaldnar fyrir hjá sjúklingum í meðferð með telmisartani en hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með ACE-hemlum í klínískum ránsóknum, þar sem beinn samanburður var gerður á þessum tveimur blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

Í ONTARGET ránsókninni (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) voru borin saman áhrif telmisartans, ramiprils og samsetningar telmisartans og ramiprils á hjarta- og æðasjúkdóma hjá 25.620 sjúklingum, 55 ára og eldri, með sögu um kransæðasjúkdóma, heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast, útslagæðakvilla eða sykursýki af tegund 2 ásamt einkennum um skemmdir í marklíffærum (t.d. sjónukvilli, stækkun vinstri slegils, makró- eða míkróalbúminmiga) sem er áhættuhópur fyrir hjarta- og æðasjúkdómum.

Sjúklingum var slembiraðað í einn af þremur eftirfarandi meðferðarhópum: telmisartan 80 mg (n=8.542), ramipril 10 mg (n=8.576) eða samsetning telmisartans 80 mg og ramiprils 10 mg (n=8.502) og var þeim fylgt eftir í að meðaltali 4,5 ár.

Telmisartan og ramipril höfðu svipuð áhrif til lækkunar á samsetta aðalendapunktinum sem samanstóð af dauðfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepis sem ekki leiddi til dauða, heilablóðfalli sem ekki leiddi til dauða eða sjúkrahúslegu vegna hjartabilunar. Tíðni aðalendapunktsins var svipuð hjá

hópnum sem fékk telmisartan (16,7%) og hópnum sem fékk ramipril (16,5%). Áhættuhlutfallið fyrir telmisartan á móti ramiprili var 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10; p (jafngildi) (sýnir að verkun er ekki lakari) = 0,0019 við skekkjumörk 1,13). Hlutfall dánartíðni af öllum orsökum var 11,6% hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani og 11,8% hjá sjúklingum á meðferð með ramiprili.

Telmisartan hafði svipuð áhrif og ramipril á fyrirfram skilgreinda aukaendapunktinn sem samanstóð af dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og heilablóðfalli sem ekki leiddi til dauða [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08), p (jafngildi) (sýnir að verkun er ekki lakari) = 0,0004], aðalendapunkturinn í viðmiðunarrannsókninni HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), þar sem áhrif ramiprils voru borin saman við lyfleysu.

Í TRANSCEND var sjúklingum, sem ekki þöndu ACE-hemla en voru að öðru leyti með svipuð viðmið við innskráningu eins og í ONTARGET, slembiraðað á telmisartan 80 mg (n=2.954) eða lyfleysu (n=2.972), hvorutveggja gefin til viðbótar við venjulega meðferð. Meðaltímalengd eftirfylgni var 4 ár og 8 mánuðir. Enginn tölfræðilega marktækur munur sást á tíðni samsetta aðalendapunktisins (dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða, heilablóðfall sem ekki leiddi til dauða eða sjúkrahúslega vegna hjartabilunar) [15,7% hjá telmisartan hópnum og 17,0% hjá lyfleysu hópnum með áhættuhlutfalli 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05; p = 0,22)]. Sýnt var fram á ávinning af notkun telmisartans miðað við lyfleysu í fyrirfram skilgreinda aukaendapunktinum sem samanstóð af dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og heilablóðfalli sem ekki leiddi til dauða [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00; p = 0,048)]. Ekki var sýnt fram á ávinning hvað varðar dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

Sjaldnar var greint frá hósta og ofnæmisbjúg hjá sjúklingum sem fengu telmisartan en hjá sjúklingum sem fengu ramipril, aftur á móti var oftast greint frá lágþrýstingi við meðferð með telmisartani.

Samsetning telmisartans og ramiprils hafði ekki í för með sér meiri ávinning en ramipril eða telmisartan hvort í sínu lagi. Dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af öllum orsökum var hærri við notkun samsetningarinnar. Auk þess var marktækt aukin tíðni blóðkalíumhækkunar, nýrnabilunar, lágþrýstings og yfirliða hjá hópnum sem fékk samsetninguna. Þess vegna er notkun samsetningar telmisartans og ramiprils ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi.

Í PRoFESS rannsókninni (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) hjá sjúklingum 50 ára og eldri sem nýlega höfðu fengið heilablóðfall kom fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans miðað við lyfleysu, 0,70% samanborið við 0,49% [RR 1,43 (95% öryggisbil 1,00-2,06)]. Tíðni blóðsýkinga sem leiddu til dauða jókst hjá sjúklingum sem fengu telmisartan (0,33%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,16%) [RR 2,07 (95% öryggisbil 1,14-3,76)]. Aukin tíðni blóðsýkinga sem komu fram í tengslum við notkun telmisartans getur verið tilviljun eða tengst verkun sem er ekki enn þekkt.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknnum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angiotensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með hýdróklórtíaziði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og lækkar dánartíðni vegna þeirra.

Áhrif ákveðinnar skammtasamsetningar (fixed dose combination) telmisartans/hýdróklórtíaziðs á tíðni hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni vegna þeirra eru ekki þekkt.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumkrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumkrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumkrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazidi: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~ 100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs og telmisartans virðist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf hvors efnis fyrir sig hjá heilbrigðum einstaklingum.

Frásög:

Telmisartan: Eftir inntöku næst hámarksþéttni telmisartans eftir 0,5-1,5 klst. Aðgengi telmisartans eftir 40 mg og 160 mg skammta var annars vegar 42% og hins vegar 58%. Fæða minnkar aðgengi telmisartans lítillaga með minnkun á flatarmáli undir plasmáþéttu-tímaferli (AUC) um 6% fyrir 40 mg töflu og um 19% eftir 160 mg skammt. Plasmáþéttu er sú sama 3 klst. eftir inntöku hvort sem telmisartan er tekið fastandi eða með fæðu. Þessi litla minnkun á AUC er ekki talin minnka verkun lyfsins. Engin marktæk uppsöfnun verður á telmisartani í plasma eftir endurtekna skammta. Hýdróklórtíazið: Eftir inntöku Tolucombi næst hámarksþéttu hýdróklórtíaziðs eftir um 1,0-3,0 klst. Vegna vaxandi útskilnaðar hýdróklórtíaziðs um nýru var nýting (absolute bioavailability) um 60%.

Dreifing:

Telmisartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum ($> 99,5\%$), aðallega albúmíni og alfa-1 sýru glýkópróteini. Dreifingarrúmmál telmisartans er um 500 l, sem bendir auk þess til bindingar í vefjum. Hýdróklórtíazið er 68% bundið plasmapróteinum og dreifingarrúmmál er 0,83-1,14 l/kg.

Umbrot:

Telmisartan umbrotnar með samtengingu og myndar lyfjafræðilega óvirkt acýlglykúróníð. Glúkúróníð óbreytt virka efnisins er eina umbrotsefnið sem hefur greinst í mönnum. Eftir einn stakan skammt af ^{14}C -merktu telmisartani samsvarar glúkúróníðið um 11% af geislavirkninni sem mælist í plasma.

Cýtókróm P450 ísóensím taka ekki þátt í umbrotum telmisartans.

Hýdróklórtíazið er ekki umbrotið hjá mönnum.

Brotthvarf:

Telmisartan: Eftir gjöf ^{14}C -merkts telmisartans í bláæð eða til inntöku varð brotthvarf meirihluta af gefnum skammti (> 97%) með hægðum eftir útskilnað í galli. Aðeins smávægilegt magn fannst í þvagi. Heildarplasmaúthreinsun telmisartans eftir inntöku er > 1.500 ml/mín. Lokahelmingunartími var > 20 klst.

Hýdróklórtíazið er nær eingöngu skilið út óbreytt í þvagi. Um 60% af skammti til inntöku hverfur á innan við 48 klst. Nýrnaúthreinsun er um 250-300 ml/mín. Lokahelmingunartími hádróklórtíaziðs er 10-15 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Telmisartan: Lyfjahvörf telmisartans eftir inntöku eru ólínuleg á skammtabilinu 20-160 mg og plasmabéttni (C_{\max} og AUC) eykst hlutfallslega meira við stærri skammta. Hádróklórtíazið sýnir línuleg lyfjahvörf.

Aldraðir

Lyfjahvörf telmisartans eru eins hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum yngri en 65 ára.

Kyn

Plasmabéttni telmisartans er venjulega 2-3 sinnum hærri hjá konum en körlum. Í klínískum rannsóknum sást hins vegar ekki marktæk aukning á blóðþrýstingssvörun eða tíðni stöðubundins lágþrýstings hjá konum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Meiri tilhneiging til hærri plasmabéttni hádróklórtíaziðs sást hjá konum en körlum. Þetta er ekki talið hafa klíniska þýðingu.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnaútskilnaður stuðlar ekki að úthreinsun telmisartans. Byggt á takmarkaðri reynslu hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-60 ml/mín, miðgildi um 50 ml/mín.) er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að fjarlægja telmisartan úr blóði með blóðskilun. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er hraði brotthvarfs hádróklórtíaziðs minni. Í almennri rannsókn hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun að meðaltali 90 ml/mín. var helmingunartími brotthvarfs hádróklórtíaziðs lengri. Hjá sjúklingum með óstarfhæf nýru (functionally anephric patients) er helmingunartími brotthvarfs um 34 klst.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsóknum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi var aukning á nýtingu (absolute bioavailability) allt að 100%. Helmingunartími brotthvarfs er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar viðbótar forklínískar rannsóknir hafa verið gerðar með ákveðnu skammtasamsetningunni 80 mg/25 mg.

Í fyrri forklínískum rannsóknum á öryggi við samtímis gjöf telmisartans og hádróklórtíaziðs hjá rottum og hundum með eðlilegan blóðþrýsting í skömmtum sem gáfu sambærilega útsetningu og á klíniska skammtabilinu komu ekki fram önnur áhrif en þegar höfðu komið fram við gjöf hvors efnisins fyrir sig. Engar eiturverkanir komu fram sem hafa þýðingu fyrir notkun fyrir menn.

Eituráhrif, sem einnig eru vel þekkt úr forklínískum rannsóknum með ACE-hemlum og angíótensín II blokkum, voru: lækun á rauðkornagildum (rauðkornum, blóðrauða, blóðkornaskilum), breytingar á blóðflæði nýrna (hækkað köfnunarefni úr þvagefni og kreatínín í blóði), aukin renínvirkni í plasma, stækkun (hypertrophy/hyperplasia) á nálægum frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells) og sár á magaslímhúð. Hægt var að komast hjá eða lækna þessar vefskemmdir í magaslímhúð (gastric lesions) með því að gefa að auki saltvatnslausn til inntöku og hafa dýrin saman í búri (group housing of animals). Hjá hundum sást útvíkkun og visnun í nýrnapiplum. Þessi áhrif eru talin vera vegna lyfjafræðilegra áhrifa telmisartans.

Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við skammta telmisartans yfir eitrunarmörkum komu hins vegar fram áhrif á þroska afkvæma eftir fæðingu eins og minni líkamsþyngd og seinkun á opnun augna.

Telmisartan sýndi engin merki um stökkbreytandi eða litningasundrandi áhrif í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum. Í rannsóknum á hýdróklórtíaziði hafa komið fram misvísandi vísbendingar um eitúrahrif á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrif í sumum dýralíkönum. Þrátt fyrir mikla reynslu af notkun hýdróklórtíaziðs hjá mönnum hefur hins vegar ekki verið unnt að sýna fram á tengsl milli notkunar lyfsins og aukinnar æxlismyndunar.

Vegna hugsanlegra eiturverkana telmisartans/hýdróklórtíaziðs samsetningar á fóstur er vísað til kafla 4.6.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýlsellulósi

Laktósaehýdrat

Magnesiumsterat

Mannítól

Meglúmín

Póvídón (K30)

Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumhýdroxíð (E524)

Natríumsterýlfúmarat

Sorbitól (E420)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnur (OPA/Ál/PVC þynnur//Ál þynnur): 3 ár

Þynnur (OPA/Ál/PE þynnur með þurrkefni//Ál þynnur): 2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluhitastig lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur (OPA/Ál/PVC þynnur//Ál þynnur): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 tafla í öskju.

Þynnur (OPA/Ál/PE þynnur með þurrkefni//Ál þynnur): 14 x 1 og 98 x 1 tafla í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. mars 2013.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. janúar 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttini.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun í síðasta lagi tímaáætlun sem samþykkt er af CHMP.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur
telmisartan/hýdróklórtíazið

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósaeynhýdrat og sorbitól (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla.

Bynna (OPA/Al/PVC bynna//Al bynna):

14 x 1 tafla
28 x 1 tafla
30 x 1 tafla
56 x 1 tafla
60 x 1 tafla
84 x 1 tafla
90 x 1 tafla
98 x 1 tafla
100 x 1 tafla

Bynna (OPA/Al/PE bynna með burkefni //Al bynna):

14 x 1 tafla
98 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur
telmisartan/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Aðeins á þynnum sem innihalda 7 töflur

MÁN

ÞRI

MÍÐ

FIM

FÖS

LAU

SUN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur
telmisartan/hýdróklórtíazið

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósaeynhýdrat og sorbitól (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla.

Þynna (OPA/Al/PVC þynna//Al þynna):

14 x 1 tafla
28 x 1 tafla
30 x 1 tafla
56 x 1 tafla
60 x 1 tafla
84 x 1 tafla
90 x 1 tafla
98 x 1 tafla
100 x 1 tafla

Þynna (OPA/Al/PE þynna með burrfefni//Al þynna):

14 x 1 tafla
98 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur
telmisartan/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Aðeins á þynnum sem innihalda 7 töflur

MÁN

ÞRI

MÍÐ

FIM

FÖS

LAU

SUN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tolucombi 80 mg/25 mg töflur
telmisartan/hýdróklórtíazið

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 25 mg af hýdróklórtíaziði.

3. HJÁLPAFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat og sorbitól (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla.

Þynna (OPA/Al/PVC þynna//Al þynna):

14 x 1 tafla
28 x 1 tafla
30 x 1 tafla
56 x 1 tafla
60 x 1 tafla
84 x 1 tafla
90 x 1 tafla
98 x 1 tafla
100 x 1 tafla

Þynna (OPA/Al/PE þynna með þurrkefni//Al þynna):

14 x 1 tafla
98 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Tolucombi 80 mg/25 mg töflur
telmisartan/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Aðeins á þynnum sem innihalda 7 töflur

MÁN

ÞRI

MÍÐ

FIM

FÖS

LAU

SUN

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

Tolucombi 80 mg/25 mg töflur

telmisartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tolucombi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tolucombi
3. Hvernig nota á Tolucombi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tolucombi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tolucombi og við hverju það er notað

Tolucombi er samsetning með tveimur virkum efnum, telmisartani og hýdróklórtíazíði í einni töflu. Bæði efnin hjálpa til við að lækka háan blóðþrýsting.

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angíótensín II viðtakablokkar. Angíótensín II er efni sem er framleitt í líkamanum sem dregur saman æðar og því hækkar blóðþrýstingur. Telmisartan hemur þessi áhrif angíótensín II, slakar á æðum og við það lækkar blóðþrýstingur.
- Hýdróklórtíazíð tilheyrir flokki lyfja sem kallast tíazíðþvagræsilyf og það eykur þvagmyndun sem veldur lækkun blóðþrýstings.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á æðum í ýmsum líffærum, sem getur í sumum tilvikum leitt til hjartaáfalls, hjarta- eða nýrnabilunar, heilablóðfalls eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrr en skemmd hefur komið fram. Því er mikilvægt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) er notað til að meðhöndla of háan blóðþrýsting (háþrýsting) hjá fullorðnum þegar ekki hefur náðst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með því að nota telmisartan eitt sér.

Tolucombi (80 mg/25 mg) er notað til að meðhöndla of háan blóðþrýsting (háþrýsting) hjá fullorðnum þegar ekki hefur náðst viðunandi stjórn á blóðþrýstingi með því að nota Tolucombi 80/12,5 mg eða sjúklingum þar sem áður hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með því að gefa telmisartan og hýdróklórtíazíð sitt í hvoru lagi.

2. Áður en byrjað er að nota Tolucombi

Ekki má nota Tolucombi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði eða öðrum lyfjum sem eru súlfónamíðafleiður.

- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Tolucombi snemma á meðgöngu - sjá kaflann um meðgöngu)
- ef um er að ræða alvarleg lifrарvandanál svo sem gallteppu eða þrengingu í gallvegum (vandkvæði við losun galla úr lifur og gallblöðru) eða annan alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef um er að ræða alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef um er að ræða of lítið af kalíum eða of mikið af kalsíum í blóði sem ekki batnar við meðferð.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef eitthvert af ofangreindum atriðum á við um þig áður en þú tekur Tolucombi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Tolucombi er notað ef þú hefur eða hefur einhvern tíma haft einhver eftirtalinn einkenna eða sjúkdóma:

- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur), getur komið fram við skort á vökva (óeðlilega mikið tap á vökva úr líkamanum) eða við skort á söltum vegna þvagræsimeðferðar, saltsnaúðs mataræðis, niðurgangs, uppkasta eða blóðskilunar.
- Nýrnasjúkdómur eða nýrnaígræðsla.
- Nýrnaslagæðþrengsli (þrenging á bláæðum í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómar.
- Hjartakvilli.
- Sykursýki.
- Þvagsýrugigt.
- Hækkun aldósteróngildi (uppsöfnun vatns og salta í líkamanum ásamt ójafnvægi ýmissa blóðsalta).
- Rauðir úlfar (einnig kallað helluroði eða „SLE“) sem er sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið ræðst á líkamann.
- Virka innihaldsefnið hýdróklórtíazið getur valdið óvenjulegum viðbrögðum sem leiða til sjónskerðingar og augnverks. Þetta gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í auganu og getur komið fram innan nokkurra tíma (klukkustunda) eða vikna frá töku Tolucombi. Ef þetta er ekki meðhöndlað getur það leitt til óafturkræfrar sjónskerðingar.
- ef þú færð húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd á meðan á meðferð stendur. Meðferð með hydrochlorothiazidi, einkum við langtíma notkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú notar Tolucombi.
- ef þú hefur einhvern tíma áður tekið hydrochlorothiazid og fundið fyrir öndunar- eða lungnavandamálum (þ.m.t. bólgu eða vökvasöfnun í lungum). Ef mikil mæði eða öndunarerfiðleikar koma fram eftir töku Tolucombi á að leita lækniástoðar tafarlaust.

Leitið ráða hjá læknum áður en Tolucombi er notað ef þú notar:

- digoxín.
- eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Tolucombi snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Meðferð með hýdróklórtíaziði getur valdið truflunum á jafnvægi blóðsalta í líkamanum. Einkenni truflana á vökva- eða saltajafnvægi eru m.a. munnþurrkur, slappleiki, svefnhöfgi, syfja, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, ógleði, uppköst, vöðvaþreyta og óeðlilega hraður hjartsláttur (meira en 100 slög á mínútu).

Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna.

Láttu lækninn einnig vita ef þú finnur fyrir aukinni viðkvæmni húðarinnar fyrir sól þannig að einkenni sólbruna (svo sem roði, kláði, bólga, blöðrumyndun) koma fyrir fram en venjulega.

Láttu lækninn vita að þú sért að taka Tolucombi ef þú átt að gangast undir aðgerð eða svæfingu.

Tolucombi getur haft minni áhrif til lækkunar á blóðþrýstingi hjá sjúklingum af svörtum kynstofni.

Hugsanlegt er að læknirinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Tolucombi“.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Tolucombi hjá börnum og unglिंगum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tolucombi

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Læknirinn getur þurft að breyta skömmtum annarra lyfja eða gera aðrar ráðstafanir. Þú getur í sumum tilfellum þurft að hætta að nota einhver lyf. Þetta á sérstaklega við um notkun á lyfjunum sem talin eru upp hér að neðan samtímis Tolucombi:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem tengjast blóðkalíumlækkun eins og þvagræsilyf, hægðalyf (t.d. laxerolía), barksterar (t.d. prednisón), ACTH (hormón), amfóterísín (lyf við sveppasýkingum), karbenoxólón (notað til meðferðar á munnsárum), penicillín-G natríum (sýklalyf), og salísýlsýra og afleiður hennar.
- Lyf sem geta valdið blóðkalíumhækkun eins og kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíum fæðubótarefni, saltlíki sem innihalda kalíum, ACE hemlar, cyklósporín (ónæmisbælandi lyf) og önnur lyf svo sem heparínnatríum (segavarnarlyf).
- Lyf sem breytingar á kalíumstyrk í blóði hafa áhrif á eins og hjartalýf (t.d. dígoxín) eða lyf við hjartsláttaróreglu (t.d. kínidín, disópýramíð, amíódarón, sótalól), geðrofslyf (t.d. tíoríðazín, klórprómazín, levómeprómasín) og önnur lyf eins og ákveðin sýklalyf (t.d. sparfloxacín, pentamidín) eða ákveðin lyf til meðhöndlunar á ofnæmisviðbrögðum (t.d. terfenadín).
- Lyf til meðhöndlunar á sykursýki (insúlín eða lyf til inntöku eins og metformín).
- Kólestryamín og kolestipól, lyf notuð til að lækka blóðfitugildi.
- Lyf sem notuð eru til að auka blóðþrýsting, eins og noradrenalín.
- Vöðvaslakandi lyf, eins og túbukúrarín.
- Kalsíumuppbót/eða fæðubótarefni með D-vítamíni.
- Andkólnvirk lyf (lyf notuð til að meðhöndla ýmsa sjúkdóma eins og verki í meltingarfærum, krampa í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakrampa, Parkisonsveiki og sem hjálp við svæfingu) eins og atrópín og biperíden.
- Amantadín (lyf notað til að meðhöndla Parkisonsveiki og einnig notað til að meðhöndla eða koma í veg fyrir ákveðna sjúkdóma sem orsakast af veirum).
- Önnur lyf til meðhöndlunar á háum blóðþrýstingi, barksterar, verkjalyf (eins og bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID)), krabbameinslyf, lyf við þvagsýrugigt eða gígtarlyf.
- Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Tolucombi“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- Dígoxín.

Tolucombi getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru til meðferðar við háþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baklófen, amífostín). Enn fremur geta áfengi, barbitúröt, sterk verkjalyf (narcotics) og þunglyndslyf aukið hættu á lágum blóðþrýstingi. Þú gætir fundið fyrir þessu sem sundli þegar staðið er upp. Þú skalt ráðfæra þig við lækninn ef aðlaga þarf skammta annarra lyfja á meðan Tolucombi er tekið inn.

Áhrif Tolucombi geta verið minni ef bólgueyðandi gigtarlyf (t.d. asetýlsalisýlsýra eða íbúprófen) eru tekin samhliða.

Notkun Tolucombi með mat eða áfengi

Taka má Tolucombi með eða án matar.

Forðast skal neyslu áfengis þar til rætt hefur verið við lækinn. Áfengi gæti valdið frekari lækkun blóðþrýsings og/eða aukið hættuna á að þú finnr fyrir svima eða fáir yfirliðstilfinningu.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Tolucombi áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú sért þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Tolucombi. Ekki er mælt með notkun Tolucombi á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni, þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Tolucombi hjá mæðrum sem eru með börn sín á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Sumir finna fyrir sundli eða þreytu eftir töku Tolucombi. Finnirðu fyrir sundli eða þreytu skaltu ekki aka eða nota vélar.

Tolucombi inniheldur laktósa, sorbitól og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg inniheldur 147,04 mg af sorbitóli í hverri töflu, sem jafngildir 5 mg/kg/dag ef líkamsþyngd er 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg og Tolucombi 80 mg/12,5 mg innihalda 294,08 mg af sorbitóli í hverri töflu, sem jafngildir 5 mg/kg/dag ef líkamsþyngd er 58,8 kg.

Sjúklingar sem eru 58,8 kg að þyngd eða léttari þurfa að hafa í huga að sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hverri töflu, þ.e. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tolucombi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla á dag. Leitast skal við að taka töfluna á sama tíma dag hvern. Tolucombi má taka með eða án matar. Gleypta skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk. Það er mikilvægt að taka Tolucombi á hverjum degi þar til læknirinn ákveður annað.

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/12,5 mg einu sinni á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá gætir þú fundið fyrir einkennum eins og lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Einnig hefur verið greint frá hægum hjartslætti, sundli, uppköstum, minnkaðri nýrnastarfsemi þ.m.t. nýrnabilun. Vegna hýdróklórtíazið hlutans getur greinanlegur lágur blóðþrýstingur og lág blóðkalíumgildi einnig komið fram sem getur leitt til ógleði, syfju og vöðvakrampa og/eda óreglulegs hjartsláttar í tengslum við samhliðanotkun lyfja eins og digitalis eða ákveðinna lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum. Hafa skal strax samband við lækinn eða lyfjafræðing eða leita ráða hjá bráðadeild næsta sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Tolucombi

Ef gleymist að taka lyfið er óþarfi að hafa áhyggjur. Það skal tekið strax og munað er eftir því og halda síðan áfram töflutöku eins og áður. Ef tafla er ekki tekin einn dag á samt að taka venjulegan skammt næsta dag. **Ekki á** að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknismeðferðar:

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking* (oft kölluð blóðeitrun), er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum, skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð (ofsabjúgur), blöðrumyndun og flögnun í efsta lagi húðar (eitrunardrep í húðþekju); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) eða af óþekktri tíðni (eitrunardrep í húðþekju) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins.

Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Aukin tíðni blóðsýkinga hefur komið fram við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Tolucombi.

Hugsanlegar aukaverkanir af völdum Tolucombi:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sundl.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Lækkuð kalíumgildi í blóði, kvíði, yfirlíð, náladofi, svimi, hraður hjartsláttur, hjartsláttartruflanir, lágþrýstingur, skyndilegt blóðþrýstingsfall þegar staðið er á fætur, mæði, niðurgangur, munnþurrkur, vindgangur, bakverkur, vöðvakrampar, vöðvaverkir, ristuflanir (að geta ekki náð eða viðhaldið stinningu), brjóstverkur, hækkuð þvagsýra í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Bólgur í lungum (berkjubólga), virkjun eða versnun rauðra úlfa (sjúkdómur sem lýsir sér í því að ónæmiskerfi líkamans ræðst gegn líkamanum, sem veldur liðverkjum, útbrotum og sóttþita), hálsbólga, skútabólga, depurð (þunglyndi), erfiðleikar við að sofna (svefnleysi), sjóntruflanir, öndunarörðugleikar, kviðverkir, hægðatregða, uppþemba (meltingartruflanir), ógleði (uppköst), magabólga, óeðlileg lifrarástærsemi (meiri líkur eru á þessum aukaverkunum hjá japönskum sjúklingum), hörundsroði (roðapot), ofnæmisviðbrögð eins og kláði og útbrot, aukin svitamyndun, ofsakláði, liðverkir og verkir í útlimum, vöðvakrampar, flensulík einkenni, verkir, lág gildi natríums, hækkuð gildi kreatíníns, lifrarsíma eða kreatínfosfókínasa í blóði.

Aukaverkanir sem hafa verið skráðar við notkun annars hvors innihaldsefnisins geta mögulega komið fram við notkun Tolucombi, þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum á lyfinu.

Telmissartan

Eftirtaldir aukaverkanir hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem taka telmissartan eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Sýkingar í efri öndunarvegi (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvef), þvagfærasýkingar, skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), há kalíumgildi, hægur hjartsláttur, skert nýrnastarfsemi þ.m.t. bráð nýrnabilun, slappleiki, hósti.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

Blóðflagnafæð, fjölgun ákveðinna hvítra blóðkorna (eosínfíklafjöld), alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmi, bráðaofnæmi, lyfjaútbrot), lágur blóðsykur (hjá sykursjúkum), magaþægindi, exem (húðkvilli), liðhrönnun, sinabólga, minnkun á blóðrauða (prótein í blóði), svefnhöfgi.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

Vaxandi örvefsmýndun í lungnavef (millivefssjúkdómur í lungum)**.

* Þetta getur verið tilviljun eða tengt verkunarhætti sem ekki er enn þekktur.

** Greint hefur verið frá tilvikum um vaxandi örvefsmýndun í lungnavef við inntöku telmissartans. Samt sem áður er ekki vitað hvort telmissartan var þess valdandi.

Hýdróklórtíazíð

Eftirtaldir aukaverkanir hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem taka hýdróklórtíazíð eitt og sér:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Ógleði (flökurleiki), lágt magnesíumgildi í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

Fækkun blóðflagna sem eykur hættu á blæðingu eða mari (litlir fjólubláir eða rauðir blettir á húð eða öðrum vef vegna blæðingar), hátt kalsíumgildi í blóði, höfuðverkur.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

Hækkað pH gildi (truflanir á sýru- og basajafnvægi) vegna lágs klóríðgildis í blóði, brátt andnauðarheilkenni (einkenni eru m.a. mæði, hiti, máttleysi og rugl).

Aukaverkanir af óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Bólgur munnvatnskirtlar, húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli), minnkun (eða jafnvel skortur) á frumufjölda í blóði, þ.m.t. skortur á rauðum og hvítum blóðkornum, alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmi, bráðaofnæmi), minnkuð matarlyst eða lystarleysi, eirðarleysi, svimi, þokusýn eða gulsýni, sjónsviðsskerðing eða verkur í augunum vegna aukins þrýstings (hugsanleg einkenni vökvæðis í æðu (choroidal effusion) bráðrar nærsýni eða bráðrar þrönghornsgláku), æðabólga (æðabólga með drepi), bólgur í brisi, magaþægindi, gul húð eða augnhvíta (gula), heilkenni sem líkist rauðum úlfum (ástand sem líkist sjúkdómi sem kallast rauðir úlfar þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst gegn líkamanum), húðbreytingar eins og húðæðabólga, aukið næmi fyrir sólarljósi, útbrot, húðroði, blóðrumyndun á vörum, augum eða munni, húðflögnun, hiti (hugsanleg merki um regnbogaroða), slappleiki, nýrnabólga eða skert nýrnastarfsemi, sykurlíki í þvagi, hiti, truflun á jafnvægi blóðsalta, há gildi kólesteróls í blóði, minnkað rúmmál blóðs, hækkun á blóðsykri, erfiðleikar við að stjórna gildum sykurs í blóði/þvagi hjá sjúklingum sem hafa verið greindir með sykursýki eða fitu í blóði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tolucombi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluhitastig lyfsins.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tolucombi inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru telmisartan og hýdróklórtíazíð.
Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.
Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.
Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 25 mg af hýdróklórtíazíði.
- Önnur innihaldsefni eru: hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat, mannítól, meglúmín, póvídón (K30), rautt járnóxið (E172) - aðeins í 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg töflunum, vatnsfrí kísilkvoða, natríumhýdroxíð (E524), natríumsterýlfúmarat, sorbitól (E420) og gult járnóxið (E172) - aðeins í 80 mg/25 mg töflunum. Sjá kafla 2 „Tolucombi inniheldur laktósa, sorbitól og natríum“.

Lýsing á útliti Tolucombi og pakkningastærðir

40 mg/12,5 mg töflur: Hvít til næstum hvít eða bleikhvít á annarri hliðinni og bleik með marmaraáferð á hinni hlið tveggja-laga tvíkúprar sporöskjulaga töflu, 15 mm x 7 mm að stærð.

80 mg/12,5 mg töflur: Hvít til næstum hvít eða bleikhvít á annarri hliðinni og bleik með marmaraáferð á hinni hlið tveggja-laga tvíkúprar sporöskjulaga töflu, 18 mm x 9 mm að stærð.

80 mg/25 mg töflur: Hvít til gulhvít á annarri hliðinni og gul með marmaraáferð á hinni hlið tveggja-laga tvíkúprar sporöskjulaga töflu, 18 mm x 9 mm að stærð.

Þynnur (OPA/Ál/PVC þynnur//Ál þynnur): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 tafla í öskju.

Þynnur (OPA/Ál/PE þynnur með þurrktöflu//Ál þynnur): 14 x 1 og 98 x 1 tafla í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

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

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

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 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.P.A. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 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 Farmacêutica, 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 (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.