

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletten

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

### Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet 40 mg/12,5mg bevat 57 mg lactose (als monohydraat) en 147,04 mg sorbitol (E420).

Elke tablet 80 mg/12,5mg bevat 114 mg lactose (als monohydraat) en 294,08 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

### Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletten

Wit tot vrijwel wit of rozewit aan één zijde en roze gemarmerd aan de andere zijde van een biconvexe, ovale tablet met twee lagen, afmetingen van de tablet 15 mm x 7 mm.

### Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletten

Wit tot vrijwel wit of rozewit aan één zijde en roze gemarmerd aan de andere zijde van een biconvexe, ovale tablet met twee lagen, afmetingen van de tablet 18 mm x 9 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Tolucombi is als combinatiepreparaat (40 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide en 80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorothiazide) geïndiceerd bij volwassenen bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Tolucombi dient te worden ingenomen door patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen. Individuele titratie met beide componenten afzonderlijk wordt aanbevolen, alvorens over te gaan op de vaste doseringscombinatie. Indien het vanuit klinisch oogpunt is aangewezen, kan direct overstappen van de monotherapie naar de vaste combinaties worden overwogen.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg kan eenmaal per dag worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg kan eenmaal per dag worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan 80 mg.

### *Nierinsufficiëntie*

Periodieke controle van de nierfunctie is aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan éénmaal daags een tablet Tolucombi 40 mg/12,5 mg. Tolucombi is niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Thiazide diuretica dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie (zie rubriek 4.4).

### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tolucombi bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Tolucombi tabletten zijn bedoeld voor éénmaal daagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, met of zonder voedsel.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere sulfonamide afgeleide stoffen (aangezien hydrochloorthiazide een van sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Cholestasis en galwegobstructies.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie.

Het gelijktijdig gebruik van Tolucombi met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, met een alternatieve therapie begonnen worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

### Leverinsufficiëntie

Tolucombi dient niet te worden gegeven aan patiënten met cholestasis, galwegobstructies of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3) aangezien telmisartan grotendeels met de gal wordt uitgescheiden. Het is te verwachten dat deze patiënten een lagere hepatische klaring voor telmisartan hebben.

Daarnaast dient Tolucombi met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie of een progressieve leveraandoening, aangezien kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen veroorzaken. Er is geen klinische ervaring met Tolucombi bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### Renovasculaire hypertensie

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale renale arterie stenose of stenose van de arterie van een enkel functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem beïnvloeden.

#### Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Tolucombi mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige renale dysfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring met het toedienen van Tolucombi bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met Tolucombi bij patiënten met milde tot matige renale insufficiëntie is beperkt, en daarom wordt periodieke controle van kalium, creatinine en urinezuur serumspiegels aanbevolen. Thiazide diuretica geassocieerde azotemie kan voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering, kan voorkomen bij patiënten die een volume- en/of natriumdepletie hebben door therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke condities dienen voor toediening van Tolucombi gecorrigeerd te worden.

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

#### Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten, wiens vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie, of in zeldzame gevallen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.8).

#### Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensine systeem. Het gebruik van Tolucombi wordt daarom niet aanbevolen.

#### Aorta en mitralisklep stenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisstenose, of obstructieve hypertrofe cardiomyopathie.

#### Metabole en endocriene effecten

Therapie met thiaziden kan de glucosetolerantie verslechteren, terwijl hypoglykemie kan voorkomen bij diabetische patiënten die behandeld worden met insuline of antidiabetica samen met telmisartan.

Daarom moet worden overwogen om bij deze patiënten de bloedglucose goed in de gaten te houden; indien geïndiceerd kan een aanpassing in de dosering van insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn. Een

latente diabetes mellitus kan zich gedurende therapie met thiaziden manifesteren.

Een verhoging van cholesterol- en triglyceridenspiegels is geassocieerd met de therapie met thiaziden; bij een dosering van 12,5 mg in Tolucombi, zijn echter minimale of geen effecten gemeld. Hyperurikemie kan voorkomen of een uitgesproken jicht kan worden versneld bij sommige patiënten die met thiaziden worden behandeld.

#### Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals geldt voor alle patiënten die met thiazide diuretica worden behandeld, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten te worden uitgevoerd op geschikte tijdsintervallen.

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken. Waarschuwingssignalen van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, dorst, asthenie, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of krampen, spiervermoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

#### - Hypokaliëmie

Hoewel zich hypokaliëmie kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan de gelijktijdige behandeling met telmisartan de diureticageïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op hypokaliëmie is het grootst in patiënten met levercirrose, in patiënten met een versnelde diurese, in patiënten met een inadequate orale inname van elektrolyten en in patiënten die worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubriek 4.5).

#### - Hyperkaliëmie

Omgekeerd, vanwege antagonisme van angiotensine II (AT1)-receptoren door het telmisartan in Tolucombi, kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet is gedocumenteerd voor Tolucombi, zijn onder andere nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt met Tolucombi (zie rubriek 4.5).

#### - Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose

Er is geen bewijs dat Tolucombi diureticageïnduceerde hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridedeficiëntie is doorgaans mild en vereist normaliter geen behandeling.

#### - Hypercalciëmie

Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende en lichte stijging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Een kenmerkende hypercalciëmie kan wijzen op een verborgen hyperparathyroïdie. De behandeling met thiaziden dient te worden gestaakt voor het uitvoeren van onderzoek op de bij schildklierfunctie.

#### - Hypomagnesiëmie

Voor thiaziden is aangetoond dat zij de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

#### Lactose, sorbitol en natrium

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose- galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg bevat 147,04 mg sorbitol in elke tablet, wat het equivalent is van 5 mg/kg/dag als het lichaamsgewicht 29,8 kg is.

Het additieve effect van gelijktijdige toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en voedingsinname van sorbitol (of fructose) moeten in rekening worden gebracht. Het gehalte van sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor oraal gebruik beïnvloeden.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg bevat 294,08 mg sorbitol in elke tablet, wat het equivalent is van 5 mg/kg/dag als het lichaamsgewicht 58,8 kg is. Het additieve effect van gelijktijdige toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en voedingsinname van sorbitol (of fructose) moeten in rekening worden gebracht. Het gehalte van sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor oraal gebruik beïnvloeden. Patiënten met een lichaamsgewicht van 58,8 kg of minder met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### Etnische verschillen

Zoals bij alle andere angiotensine II-receptorantagonisten is telmisartan ogenschijnlijk minder effectief in de bloeddrukverlaging in negroïde patiënten, mogelijk vanwege de hogere prevalentie van lage reninespiegels in de negroïde hypertensieve populatie.

#### Overigen

Zoals geldt voor alle antihypertensieve middelen kan een te grote daling in de bloeddruk in patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen resulteren in een myocardinfarct of een beroerte.

#### Algemeen

Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden in patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met deze voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van een systemische lupus erythematoses is gemeld bij het gebruik van thiazide-diuretica, waaronder hydrochloorthiazide.

Er zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd bij gebruik van thiazide-diuretica (zie rubriek 4.8). Als zich een fotosensibiliteitsreactie voordoet tijdens de behandeling, wordt aangeraden de behandeling te staken. Als een volgende toediening van het diureticum toch noodzakelijk wordt geacht, dan wordt aangeraden de blootgestelde huid te beschermen tegen zonlicht en kunstmatige UVA-straling.

#### Choroïdale effusie, acute myopie en afgesloten kamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut afgesloten kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

#### Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van

HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Tolucombi te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Lithium

Reversibele verhogingen van serum-lithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Zeldzame gevallen zijn ook gemeld met angiotensine II-antagonisten (inclusief Tolucombi). Gelijktijdige toediening van lithium en Tolucombi wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Indien de combinatie noodzakelijk blijkt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegel nauwlettend te volgen gedurende het gelijktijdige gebruik.

Geneesmiddelen die worden geassocieerd met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G-natrium, salicylzuur en zijn derivaten)

Indien deze middelen gelijktijdig met de hydrochloorthiazide-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Deze middelen kunnen het effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium versterken (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen of hyperkaliëmie kunnen induceren (bv. ACE-remmers, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, cyclosporine of andere geneesmiddelen zoals heparine natrium)

Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig met de hydrochloorthiazide-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Gebaseerd op de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem remmen, kan het gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen leiden tot verhogingen in het serumkalium en wordt daarom niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

#### Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Tolucombi tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bv. digitalisglycosiden, antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die het Torsades de pointes induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot Torsades de pointes.

- klasse Ia antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinine, disopyramide)
- klasse III antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- enkele antipsychotica: (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- overige: (bv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloraxine, terfenadine, vincamine i.v.)

#### Digitalisglycosiden

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie werken het optreden van digitalisgeïnduceerde aritmie in de hand (zie rubriek 4.4).

#### Digoxine

Wanneer telmisartan gecombineerd werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de digoxinepiekplasmaconcentratie (49%) en -dalconcentratie (20%) waargenomen. Bij het initiëren, het

aanpassen en het stoppen van telmisartan dient de digoxinespiegel gecontroleerd te worden, om de spiegel binnen het therapeutisch bereik te houden.

#### Andere antihypertensiva

Telmisartan kan het hypotensieve effect van andere antihypertensiva vergroten.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

#### Antidiabetica (oraal en insuline)

Dosisaanpassing van het antidiabeticum kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

#### Metformine

Metformine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt: kans op melkzuuracidose geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen bij hydrochloorthiazide.

#### Cholestyramine en colestipol-harsen

De absorptie van hydrochloorthiazide verslechtert in de aanwezigheid van anionuitwisselings-harsen.

#### Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het diuretische, natriuretische en antihypertensieve effect van thiazidediuretica en het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient deze combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

In één studie leidde de gezamenlijke toediening van telmisartan en ramipril tot een toename tot 2,5 maal van de AUC<sub>0-24</sub> en C<sub>max</sub> van ramipril en ramiprilaat. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

#### Bloeddrukverhogende amines (bv. noradrenaline)

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan worden verminderd.

#### Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)

Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan worden versterkt door hydrochloorthiazide.

#### Geneesmiddelen bij de behandeling van jicht (bv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serum urinezuurspiegels kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

#### Calciumzouten

Thiazide diuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Indien calciumsupplementen of calciumsparende geneesmiddelen (bv. vitamine D-therapie) moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels te worden gecontroleerd en dient de calciumdosering te worden aangepast.



### Bètablokkers en diazoxide

Het hyperglykemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan door thiaziden worden versterkt.

Anticholinergica (bv. atropine, biperideen): kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica verhogen door vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en de maagledigingssnelheid.

### Amantadine

Thiaziden kunnen de kans op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine vergroten.

### Cytotoxische geneesmiddelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Gebaseerd op de farmacologische eigenschappen kan worden verwacht dat de volgende geneesmiddelen het hypotensieve effect versterken van alle antihypertensiva inclusief telmisartan: Baclofen, amifostine. Verder kan orthostatische hypotensie worden versterkt door alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Tolucombi bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistetherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en

placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het beloop van de ziekte heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Tolucombi bij het geven van borstvoeding, wordt Tolucombi niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doses thiazides kunnen door sterke diurese de melkproductie remmen. Het gebruik van Tolucombi tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Tolucombi gebruikt wordt tijdens het geven van borstvoeding dient de dosis zo laag mogelijk te worden gehouden.

### Vruchtbaarheid

In preklinische studies is geen effect van telmisartan en hydrochloorthiazide op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid gezien.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tolucombi kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of sufheid kan af en toe voorkomen bij gebruik van Tolucombi.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking is duizeligheid. Ernstig angio-oedeem komt in zeldzame gevallen voor ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

De totale incidentie van bijwerkingen die zijn gemeld bij Tolucombi was vergelijkbaar met die van telmisartan alleen, in gerandomiseerde gecontroleerde studies met 1471 gerandomiseerde patiënten die werden behandeld met telmisartan en hydrochloorthiazide (835) of alleen met telmisartan (636). Voor de bijwerkingen werd geen dosisafhankelijkheid vastgesteld en er werd geen correlatie gezien met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten.

### Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen gemeld in de klinische studies en die vaker ( $p \leq 0,05$ ) voorkwamen bij telmisartan en hydrochloorthiazide dan bij placebo zijn hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklassen. Bijwerkingen die bekend zijn voor de afzonderlijke componenten maar die niet werden gezien in de klinische studies, kunnen voorkomen tijdens de behandeling met Tolucombi.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Bronchitis, faryngitis, sinusitis

#### Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Exacerbatie of activering van systemisch lupus erythematoses<sup>1</sup>

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hypokaliëmie

Zelden: Hyperurikemie, hyponatriëmie

#### Psychische stoornissen

Soms: Angst

Zelden: Depressie

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid

Soms: Syncope, paresthesie

Zelden: Slapeloosheid, slaapstoornissen

#### Oogaandoeningen

Zelden: Visusstoornissen, wazig zicht

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo

#### Hartaandoeningen

Soms: Tachycardie, aritmieën

#### Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie, orthostatische hypotensie

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe

Zelden: Respiratoire stress (waaronder pneumonitis en pulmonair oedeem)

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Diarree, droge mond, flatulentie

Zelden: Buikpijn, constipatie, dyspepsie, braken, gastritis

#### Lever- en galaandoeningen

Zelden: Afwijkende leverfunctie/leveraandoening<sup>2</sup>

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Angio-oedeem (ook met fatale afloop), erytheem, pruritus, huiduitslag, hyperhidrosis, urticaria

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Rugpijn, spierspasmen, myalgie

Zelden: Artralgie, spierkrampen, pijn in extremiteit

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Erectiele disfunctie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Pijn in de borst

Zelden: Griepachtige verschijnselen, pijn

#### Onderzoeken

Soms: Urinezuurtoename in het bloed

Zelden: Creatininetoename in het bloed, creatinefosfokinasetoename in het bloed, verhoogde leverenzymen

1: gebaseerd op post-marketingervaring

2: voor een verdere beschrijving, zie de subrubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”

*Aanvullende informatie over de afzonderlijke bestanddelen*

Bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor de afzonderlijke bestanddelen kunnen mogelijke bijwerkingen van Tolucombi zijn, zelfs als deze niet zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek.

Telmisartan:

Bijwerkingen traden in dezelfde frequentie op bij patiënten die met placebo en telmisartan werden behandeld.

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld voor telmisartan (41,4%) was gewoonlijk vergelijkbaar met placebo (43,9%) in de placebogecontroleerde studies. De bijwerkingen hieronder weergegeven zijn verzameld uit alle studies bij patiënten die werden behandeld met telmisartan voor hypertensie of bij patiënten van 50 jaar en ouder met een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Bovenste luchtweg infectie, urineweginfectie, inclusief cystitis

Zelden: Sepsis waaronder met fatale afloop<sup>3</sup>

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie

Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hyperkaliëmie

Zelden: Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Slaperigheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hoesten

Zeer zelden: Interstitiële longziekte<sup>3</sup>

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden: Maagklachten

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Eczeem, erythema fixatum, toxische huidruptie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Artrose, tendinitis

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Nierinsufficiëntie (inclusief acuut nierfalen)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Zwakte

Onderzoeken

Zelden: Afname hemoglobine

3: voor een verdere beschrijving, zie de subrubriek “*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*”

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide kan hypovolemie veroorzaken of verergeren, hetgeen kan leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die gemeld zijn met een niet bekende frequentie bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen, zijn:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: Sialoadenitis

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Trombocytopenie (soms met purpura)

Niet bekend: Aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reacties, overgevoeligheidsreacties

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: Ontoereikende controle diabetes mellitus

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypomagnesiëmie

Zelden: Hypercalciëmie

Zeer zelden: Hypochloremische alkalose

Niet bekend: Anorexie, verminderde eetlust, verstoorde elektrolytenbalans, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypovolemie

Psychische stoornissen

Niet bekend: Rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Hoofdpijn

Niet bekend: Duizelingen

Oogaandoeningen

Niet bekend: Xanthopsie, choroïdale effusie, acute myopie, acuut afgesloten kamerhoekglaucoom

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: ‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak:	Nausea
Niet bekend:	Pancreatitis, maagklachten
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend:	Hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend:	Cutane lupus erythematoses, fotosensibiliteitsreacties cutane vasculitis, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend:	Zwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend:	Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, glucosurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend:	Pyrexie
Onderzoeken	
Niet bekend:	Verhoogd triglyceriden

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Afwijkende leverfunctie/leveraandoening

De meeste gevallen van afwijkende leverfunctie/leveraandoening tijdens post-marketingervaring van telmisartan traden op bij patiënten van Japanse origine. Patiënten van Japanse origine hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerkingen.

##### Sepsis

In het klinisch onderzoek PROfESS werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo. Dit kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme (zie rubriek 5.1).

##### Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik met een associatie met de tijd met de inname van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden vastgesteld.

##### Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte informatie beschikbaar van overdoseringen met telmisartan bij mensen. In welke mate hydrochloorthiazide door hemodialyse wordt verwijderd is niet vastgesteld.

##### Symptomen

De meest duidelijke verschijnselen van een overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, braken, verhoogd serumcreatinine en acuut nierfalen zijn ook gerapporteerd. Overdosering met hydrochloorthiazide is geassocieerd met elektrolytendepletie

(hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie door excessieve diurese. De meest gebruikelijke tekenen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of aritmie aan het licht brengen geassocieerd met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica.

### Behandeling

Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van ingestie en de ernst van de symptomen. Denkbare maatregelen zijn onder andere het laten braken of maagspoelen. Actieve koolstof kan zinvol zijn in de behandeling van een overdosering. Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en zout en volume suppletie dienen snel te worden toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem; angiotensine II-antagonisten en diuretica, ATC-code: C09DA07.

Tolucombi is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, telmisartan, en een thiazide diureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additieve antihypertensieve werking, en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen. Tolucombi geeft in een éénmaal daagse dosering een effectieve en geleidelijke daling in de bloeddruk over de gehele therapeutische breedte.

### Werkingsmechanisme

Telmisartan is een oraal toe te dienen effectieve en specifieke angiotensine II-receptor subtype 1 (AT1)-antagonist. Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT1-receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan vertoont geen partieel agonisme op de AT1-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT1-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit voor andere receptoren zien, inclusief AT2 en andere minder gekarakteriseerde AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend, noch het effect van eventuele overstimulatie door angiotensine II, waarvan de spiegels verhoogd worden door telmisartan. Plasma-aldosteronspiegels worden verlaagd door telmisartan. Telmisartan remt het humaan plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine converterend enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Er is dan ook geen toename van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen te verwachten.

Een dosis van 80 mg telmisartan, toegediend aan gezonde vrijwilligers, blokkeerde bijna volledig door angiotensine II geïnduceerde bloeddrukverhogingen. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de renale tubulaire mechanismen van de reabsorptie van elektrolyten en verhogen direct de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. Vermoedelijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, blijkt de gelijktijdige toediening van telmisartan het kaliumverlies dat door deze diuretica wordt veroorzaakt tegen te gaan. Bij hydrochloorthiazide treedt de werking binnen 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur, en de werking houdt ongeveer 6 - 12 uur aan.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

### Behandeling van essentiële hypertensie

Na de eerste toediening van telmisartan, wordt het antihypertensieve effect geleidelijk zichtbaar binnen 3 uur. De maximale reductie van de bloeddruk wordt in het algemeen 4 – 8 weken na aanvang van de behandeling bereikt en deze blijft gelijk bij langdurige therapie. Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosering zoals is aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door metingen op het tijdstip van maximaal effect en onmiddellijk voor de volgende dosis (de ratio's tussen dal- en piekconcentraties in placebo gecontroleerd klinisch onderzoek na een dosis van 40 en 80 mg telmisartan waren consistent boven de 80%).

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de hartfrequentie te beïnvloeden. De antihypertensieve effectiviteit van telmisartan is vergelijkbaar met die van geneesmiddelen die representatief zijn voor andere klassen van antihypertensiva (dit is aangetoond in klinische onderzoeken waarin telmisartan werd vergeleken met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

Na abrupt afbreken van de behandeling met telmisartan keert de bloeddruk geleidelijk terug naar de waarden van voor de behandeling over een periode van een paar dagen zonder dat er aanwijzingen zijn voor rebound hypertensie.

De incidentie van een droge hoest was significant lager in patiënten die met telmisartan werden behandeld dan in diegenen die ACE-remmers toegediend kregen tijdens klinische onderzoeken waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct met elkaar werden vergeleken.

### Cardiovasculaire preventie

ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vergeleek de effecten van telmisartan, ramipril en de combinatie van telmisartan en ramipril op de cardiovasculaire uitkomsten bij 25.620 patiënten in de leeftijd van 55 jaar en ouder met een voorgeschiedenis van coronairarteriële ziekte, beroerte, TIA, perifere arteriële ziekte, of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade (bv. retinopathie, hypertrofie van de linkerventrikel, macro- of microalbuminurie); dit is een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden naar één van de drie volgende behandelgroepen gerandomiseerd: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), of de combinatie van telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), en gevolgd gedurende een periode van gemiddeld 4,5 jaar.

Telmisartan liet een vergelijkbaar effect als ramipril zien in het reduceren van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk in de groep behandeld met alleen telmisartan (16,7%) en alleen ramipril (16,5%). De hazard ratio voor telmisartan versus ramipril was 1,01 (97,5% BI 0,93 – 1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 met een marge van 1,13). Het percentage sterfte door alle oorzaken was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op het vooraf vastgestelde secundaire eindpunt, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5 % BI 0,90 - 1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), waarin het effect van ramipril versus placebo werd onderzocht.

TRANSCEND randomiseerde ACE-I intolerante patiënten met anderszins vergelijkbare inclusiecriteria als bij ONTARGET naar telmisartan 80 mg (n=2954) of placebo (n=2972), beide gegeven bovenop de standaardzorg. De gemiddelde duur van de follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan- en 17,0% in de placebogroep met een hazard ratio van 0,92 (95% BI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Er werd bewijs gevonden voor een voordeel van telmisartan ten



opzichte van placebo in het vooraf gespecificeerde secundaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76 – 1,00,  $p = 0,048$ )]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt voor cardiovasculaire mortaliteit (hazard ratio 1,03, 95% BI 0,85 – 1,24).

Hoesten en angio-oedeem werden minder vaak gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met telmisartan dan bij patiënten die werden behandeld met ramipril, terwijl hypotensie vaker werd gerapporteerd bij telmisartan.

Gecombineerd gebruik van telmisartan met ramipril bracht geen extra voordeel boven ramipril alleen of telmisartan alleen. Cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door alle oorzaken waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatie-arm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

In het klinisch onderzoek genaamd ‘Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes’ (PROFESS) bij patiënten van 50 jaar en ouder, die recentelijk een beroerte hadden doorgemaakt, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00 - 2,06)]; de incidentie van sepsis met fatale afloop was verhoogd bij patiënten die met telmisartan werden behandeld (0,33%) vs. patiënten die met placebo werden behandeld (0,16%) [RR 2,07 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,14 - 3,76)]. De toegenomen frequentie van sepsis die werd waargenomen bij gebruik van telmisartan kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

De effecten van de telmisartan/HCTZ vaste dosis combinatie op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ

(≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en telmisartan heeft bij gezonde vrijwilligers ogenschijnlijk geen effect op de farmacokinetiek van de beide afzonderlijke geneesmiddelen.

### Absorptie

Telmisartan: Na orale toediening worden piek-plasmaconcentraties van telmisartan binnen 0,5 – 1,5 uur na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan bij 40 mg en 160 mg was 42% respectievelijk 58%. Voedsel veroorzaakt een lichte daling van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie–tijd curve (AUC) van telmisartan, van ongeveer 6% bij de 40 mg tablet en ongeveer 19% na een dosis van 160 mg. Vanaf drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties van telmisartan ingenomen op een lege maag of met eten vergelijkbaar. Verwacht wordt dat de kleine reductie in de oppervlakte onder de curve geen afname in het therapeutische effect veroorzaakt. Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in plasma. Hydrochloorthiazide: Na orale toediening van Tolucombi worden piek-plasmaconcentraties van hydrochloorthiazide binnen ongeveer 1,0 – 3,0 uur na toediening bereikt. Gebaseerd op cumulatieve renale excretie van hydrochloorthiazide was de biologische beschikbaarheid ongeveer 60%.

### Distributie

Telmisartan wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten (> 99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het schijnbare verdelingsvolume van telmisartan is ongeveer 500 liter, wat wijst op additionele binding aan weefsels.

Hydrochloorthiazide wordt in het plasma voor 68% gebonden aan eiwitten en het schijnbare verdelingsvolume is 0,83 – 1,14 l/kg.

### Biotransformatie

Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie tot een farmacologisch inactief acylglucuronide. Het glucuronide van de oorspronkelijke verbinding is de enige metaboliet die bij mensen is geïdentificeerd.

Na een enkelvoudige dosis <sup>14</sup>C-gelabelled telmisartan vertegenwoordigt het glucuronide ongeveer 11% van de gemeten radioactiviteit in plasma. De cytochroom P450 iso- enzymen zijn niet betrokken bij het metabolisme van telmisartan.

Hydrochloorthiazide wordt door de mens niet gemetaboliseerd.

### Eliminatie

Telmisartan: Na toediening van intraveneus of oraal <sup>14</sup>C-gelabelled telmisartan wordt het grootste gedeelte van de dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via excretie met de gal. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. Volledige plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is >1500 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is > 20 uur.

Hydrochloorthiazide wordt vrijwel geheel in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur geëlimineerd. De renale klaring is ongeveer 250 – 300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 – 15 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

Telmisartan: De farmacokinetiek van oraal toegediend telmisartan is niet lineair bij doses van 20 – 160 mg, met bovenproportionele stijgingen van de plasmaconcentraties (C<sub>max</sub> en AUC) bij verhoging van de doses.

### Ouderen

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen oudere patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar.

### Geslacht

De plasmaconcentraties van telmisartan zijn doorgaans 2 – 3 keer hoger in vrouwen dan in mannen. In het klinisch geneesmiddelonderzoek zijn bij vrouwen echter geen significante verhogingen in de bloeddrukrespons of in de incidentie van orthostatische hypotensie gevonden. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk. Er was een neiging naar hogere plasmaconcentraties hydrochloorthiazide in vrouwen ten opzichte van mannen. Dit wordt niet van klinisch belang geacht.

### Nierinsufficiëntie

Renale excretie draagt niet bij aan de klaring van telmisartan. Gebaseerd op beperkte ervaring met patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30 – 60 ml/min, gemiddeld ongeveer 50 ml/min) is dosisaanpassing niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde renale functie. Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatiesnelheid van hydrochloorthiazide verminderd. In een afzonderlijke studie in patiënten met een creatinineklaring van 90 ml/min was de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide verhoogd. In patiënten zonder nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 34 uur.

### Leverinsufficiëntie

In farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een toename in de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100% waargenomen. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In preklinisch veiligheidsonderzoek met gelijktijdige toediening van telmisartan en hydrochloorthiazide in normotensieve ratten en honden veroorzaakten doses, gelijkwaardig aan de blootstelling in de klinische therapeutische range, geen additionele bevindingen die niet reeds waren waargenomen bij de toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De waargenomen toxicologische bevindingen zijn ogenschijnlijk niet relevant voor therapeutisch gebruik bij mensen.

Toxicologische bevindingen die ook bekend waren vanuit de preklinische studies met angiotensine converterende enzym-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten waren: een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), veranderingen in de renale hemodynamiek (toename in bloed-ureumgehalte en creatinine), verhoogde plasmarenineactiviteit, hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen en beschadiging van het maagslijmvlies. Maaglaesies konden worden voorkomen/verminderd door orale toediening van een zoutoplossing en het gegroepeerd onderbrengen van de dieren. In honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Deze bevindingen worden toegeschreven aan de farmacologische activiteit van telmisartan.

Er is geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, echter bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen.

In *in vitro* studies zijn voor telmisartan geen aanwijzingen gevonden voor mutageniteit of relevante clastogene activiteit, en er is ook geen aanwijzing gevonden voor carcinogeniteit bij ratten en muizen. Studies met hydrochloorthiazide toonden twijfelachtige aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene effecten in experimentele modellen. Echter, de uitgebreide humane ervaring met hydrochloorthiazide heeft geen verband aangetoond tussen het gebruik en een verhoging in neoplasmata.

Voor de foetotoxiciteit van de combinatie van telmisartan/hydrochloorthiazide, zie rubriek 4.6.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hydroxypropylcellulose  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Mannitol  
Meglumine  
Povidon (K30)  
IJzeroxide rood (E172)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Natriumhydroxide (E524)  
Natriumstearylumaraat  
Sorbitol (E420)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC folie//Al-folie): 3 jaar

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PE folie met vochtabsorberend materiaal//Al-folie): 2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC folie//Al-folie): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 tablet in een doosje.

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PE folie met vochtabsorberend materiaal//Al-folie): 14 x 1 en 98 x 1 tablet in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletten

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009  
EU/1/13/821/010  
EU/1/13/821/031

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletten

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2013  
Datum van laatste verlenging: 8 januari 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 114 mg lactose (als monohydraat) en 294,08 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Wit tot geelachtig wit aan één zijde en geel gemarmerd aan de andere zijde van een biconvexe, ovale tablet met twee lagen, afmetingen van de tablet 18 mm x 9 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van essentiële hypertensie.

Tolucombi is als combinatiepreparaat (80 mg telmisartan/25 mg hydrochloorthiazide) geïndiceerd bij volwassenen bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochloorthiazide) of patiënten die in de voorgeschiedenis zijn gestabiliseerd op telmisartan en hydrochloorthiazide afzonderlijk ingenomen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Tolucombi dient te worden ingenomen door patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met telmisartan alleen. Individuele titratie met beide componenten afzonderlijk wordt aanbevolen, alvorens over te gaan op de vaste doseringscombinatie. Indien het vanuit klinisch oogpunt is aangewezen, kan direct overstappen van de monotherapie naar de vaste combinaties worden overwogen.

- Tolucombi 80 mg/25 mg kan eenmaal per dag worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gereguleerd kan worden met Tolucombi 80 mg/12,5 mg of in patiënten die in de voorgeschiedenis gestabiliseerd zijn met telmisartan en hydrochloorthiazide afzonderlijk toegediend.

Tolucombi is ook verkrijgbaar in de sterkten 40 mg/12,5 mg en 80 mg/12,5 mg.

#### Nierinsufficiëntie

Periodieke controle van de nierfunctie is aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan éénmaal daags een tablet Tolucombi 40 mg/12,5 mg. Tolucombi is niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige

leverinsufficiëntie. Thiazide diuretica dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie (zie rubriek 4.4).

#### Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tolucombi bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Tolucombi tabletten zijn bedoeld voor éénmaal daagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, met of zonder voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere sulfonamide afgeleide stoffen (aangezien hydrochloorthiazide een van sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Cholestasis en galwegobstructies.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie.

Het gelijktijdig gebruik van Tolucombi met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, met een alternatieve therapie begonnen worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### Leverinsufficiëntie

Tolucombi dient niet te worden gegeven aan patiënten met cholestasis, galwegobstructies of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3) aangezien telmisartan grotendeels met de gal wordt uitgescheiden. Het is te verwachten dat deze patiënten een lagere hepatische klaring voor telmisartan hebben.

Daarnaast dient Tolucombi met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een slechte leverfunctie of een progressieve leveraandoening, aangezien kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen veroorzaken. Er is geen klinische ervaring met Tolucombi bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### Renovasculaire hypertensie

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale renale arterie stenose of stenose van de arterie van een enkel functionerende nier behandeld

worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem beïnvloeden.

#### Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Tolucombi mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige renale dysfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring met het toedienen van Tolucombi bij patiënten met een recente niertransplantatie. De ervaring met Tolucombi bij patiënten met milde tot matige renale insufficiëntie is beperkt, en daarom wordt periodieke controle van kalium, creatinine en urinezuur serumspiegels aanbevolen. Thiazide diuretica geassocieerde azotemie kan voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering, kan voorkomen bij patiënten die een volume- en/of natriumdepletie hebben door therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke condities dienen voor toediening van Tolucombi gecorrigeerd te worden.

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

#### Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem

Bij patiënten, wiens vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (b.v. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie, of in zeldzame gevallen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.8).

#### Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensine systeem. Het gebruik van Tolucombi wordt daarom niet aanbevolen.

#### Aorta en mitralisklep stenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisstenose, of obstructieve hypertrofe cardiomyopathie.

#### Metabole en endocriene effecten

Therapie met thiaziden kan de glucosetolerantie verslechteren, terwijl hypoglykemie kan voorkomen bij diabetische patiënten die behandeld worden met insuline of antidiabetica samen met telmisartan. Daarom moet worden overwogen om bij deze patiënten de bloedglucose goed in de gaten te houden; indien geïndiceerd kan een aanpassing in de dosering van insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn. Een latente diabetes mellitus kan zich gedurende therapie met thiaziden manifesteren.

Een verhoging van cholesterol- en triglyceridenspiegels is geassocieerd met de therapie met thiaziden; bij een dosering van 12,5 mg in Tolucombi, zijn echter minimale of geen effecten gemeld.

Hyperurikemie kan voorkomen of een uitgesproken jicht kan worden versneld bij sommige patiënten die met thiaziden worden behandeld.

#### Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals geldt voor alle patiënten die met thiazide diuretica worden behandeld, dient periodieke bepaling



van serumelektrolyten te worden uitgevoerd op geschikte tijdsintervallen.

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken. Waarschuwingssignalen van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, dorst, asthenie, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of krampen, spiervermoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

- Hypokaliëmie

Hoewel zich hypokaliëmie kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan de gelijktijdige behandeling met telmisartan de diuretischegeïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op hypokaliëmie is het grootst in patiënten met levercirrose, in patiënten met een versnelde diurese, in patiënten met een inadequate orale inname van elektrolyten en in patiënten die worden behandeld met corticosteroïden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubriek 4.5).

- Hyperkaliëmie

Omgekeerd, vanwege antagonisme van angiotensine II (AT1)-receptoren door het telmisartan in Tolucombi, kan hyperkaliëmie optreden. Hoewel klinisch significante hyperkaliëmie niet is gedocumenteerd voor Tolucombi, zijn onder andere nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt met Tolucombi (zie rubriek 4.5).

- Hyponatriëmie en hypochloremische alkalose

Er is geen bewijs dat Tolucombi diuretischegeïnduceerde hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridedeficiëntie is doorgaans mild en vereist normaliter geen behandeling.

- Hypercalciëmie

Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende en lichte stijging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Een kenmerkende hypercalciëmie kan wijzen op een verborgen hyperparathyroïdie. De behandeling met thiaziden dient te worden gestaakt voor het uitvoeren van onderzoek op de bijnierschilddoorgangsfunctie.

- Hypomagnesiëmie

Voor thiaziden is aangetoond dat zij de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

Lactose, sorbitol en natrium

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose- galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 294,08 mg sorbitol in elke tablet, wat het equivalent is van 5 mg/kg/dag als het lichaamsgewicht 58,8 kg is. Het additieve effect van gelijktijdige toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en voedingsinname van sorbitol (of fructose) moeten in rekening worden gebracht. Het gehalte van sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor oraal gebruik beïnvloeden. Patiënten met een lichaamsgewicht van 58,8 kg of minder met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Etnische verschillen

Zoals bij alle andere angiotensine II-receptorantagonisten is telmisartan ogenschijnlijk minder effectief in de bloeddrukverlaging in negroïde patiënten, mogelijk vanwege de hogere prevalentie van lage reninespiegels in de negroïde hypertensieve populatie.

### Overigen

Zoals geldt voor alle antihypertensieve middelen kan een te grote daling in de bloeddruk in patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen resulteren in een myocardiinfarct of een beroerte.

### Algemeen

Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden in patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met deze voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van een systemische lupus erythematoses is gemeld bij het gebruik van thiazide-diuretica, waaronder hydrochloorthiazide.

Er zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd bij gebruik van thiazide-diuretica (zie rubriek 4.8). Als zich een fotosensibiliteitsreactie voordoet tijdens de behandeling, wordt aangeraden de behandeling te staken. Als een volgende toediening van het diureticum toch noodzakelijk wordt geacht, dan wordt aangeraden de blootgestelde huid te beschermen tegen zonlicht en kunstmatige UVA-straling.

### Choroïdale effusie, acute myopie en afgesloten kamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut afgesloten kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel.

Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

### Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

### Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Tolucombi te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Lithium

Reversibele verhogingen van serum-lithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende

gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Zeldzame gevallen zijn ook gemeld met angiotensine II-antagonisten (inclusief Tolucombi). Gelijktijdige toediening van lithium en Tolucombi wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Indien de combinatie noodzakelijk blijkt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegel nauwlettend te volgen gedurende het gelijktijdige gebruik.

Geneesmiddelen die worden geassocieerd met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G-natrium, salicylzuur en zijn derivaten)

Indien deze middelen gelijktijdig met de hydrochloorthiazide-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Deze middelen kunnen het effect van hydrochloorthiazide op het serumkalium versterken (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen of hyperkaliëmie kunnen induceren (bv. ACE-remmers, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, cyclosporine of andere geneesmiddelen zoals heparine natrium)

Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig met de hydrochloorthiazide-telmisartan combinatie worden voorgeschreven, wordt aangeraden de serum-kaliumspiegels in de gaten te houden. Gebaseerd op de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem remmen, kan het gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde geneesmiddelen leiden tot verhogingen in het serumkalium en wordt daarom niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Tolucombi tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bv. digitalisglycosiden, antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die het Torsades de pointes induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot Torsades de pointes.

- klasse Ia antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinine, disopyramide)
- klasse III antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- enkele antipsychotica: (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- overige: (bv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine i.v.)

Digitalisglycosiden

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie werken het optreden van digitalisgeïnduceerde aritmie in de hand (zie rubriek 4.4).

Digoxine

Wanneer telmisartan gecombineerd werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de digoxinepiekplasmaconcentratie (49%) en -dalconcentratie (20%) waargenomen. Bij het initiëren, het aanpassen en het stoppen van telmisartan dient de digoxinespiegel gecontroleerd te worden, om de spiegel binnen het therapeutisch bereik te houden.

Andere antihypertensiva

Telmisartan kan het hypotensieve effect van andere antihypertensiva vergroten.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Antidiabetica (oraal en insuline)

Dosisaanpassing van het antidiabeticum kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

### Metformine

Metformine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt: kans op melkzuuracidose geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen bij hydrochloorthiazide.

### Cholestyramine en colestipol-harsen

De absorptie van hydrochloorthiazide verslechtert in de aanwezigheid van anionuitwisselings-harsen.

### Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het diuretische, natriuretische en antihypertensieve effect van thiazidediuretica en het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient deze combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

In één studie leidde de gezamenlijke toediening van telmisartan en ramipril tot een toename tot 2,5 maal van de AUC<sub>0-24</sub> en C<sub>max</sub> van ramipril en ramiprilaat. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

### Bloeddrukverhogende amines (bv. noradrenaline)

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan worden verminderd.

### Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)

Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan worden versterkt door hydrochloorthiazide.

### Geneesmiddelen bij de behandeling van jicht (bv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serum urinezuurspiegels kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van thiazide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

### Calciumzouten

Thiazide diuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Indien calciumsupplementen of calciumsparende geneesmiddelen (bv. vitamine D-therapie) moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels te worden gecontroleerd en dient de calciumdosering te worden aangepast.

### Bètablokkers en diazoxide

Het hyperglykemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan door thiaziden worden versterkt.

Anticholinergica (bv. atropine, biperideen): kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazideachtige diuretica verhogen door vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en de maagledigingssnelheid.

### Amantadine

Thiaziden kunnen de kans op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine vergroten.

### Cytotoxische geneesmiddelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Gebaseerd op de farmacologische eigenschappen kan worden verwacht dat de volgende geneesmiddelen het hypotensieve effect versterken van alle antihypertensiva inclusief telmisartan: Baclofen, amifostine. Verder kan orthostatische hypotensie worden versterkt door alcohol, barbituraten, narcotica of

antidepressiva.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Tolucombi bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistetherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het beloop van de ziekte heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Tolucombi bij het geven van borstvoeding, wordt Tolucombi niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doses thiazides kunnen door sterke diurese de melkproductie remmen. Het gebruik van Tolucombi tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Tolucombi gebruikt wordt tijdens het geven van borstvoeding dient de dosis zo laag mogelijk te worden gehouden.

## Vruchtbaarheid

In preklinische studies is geen effect van telmisartan en hydrochloorthiazide op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid gezien.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tolucombi kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of sufheid kan af en toe voorkomen bij gebruik van Tolucombi.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerking is duizeligheid. Ernstig angio-oedeem komt in zeldzame gevallen voor ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

De totale incidentie van bijwerkingen die zijn gemeld bij Tolucombi 80 mg/25 mg was vergelijkbaar met die van Tolucombi 80 mg/12,5 mg. Voor de bijwerkingen werd geen dosisafhankelijkheid vastgesteld en er werd geen correlatie gezien met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten.

#### Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen gemeld in de klinische studies en die vaker ( $p \leq 0,05$ ) voorkwamen bij telmisartan en hydrochloorthiazide dan bij placebo zijn hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklassen. Bijwerkingen die bekend zijn voor de afzonderlijke componenten maar die niet werden gezien in de klinische studies, kunnen voorkomen tijdens de behandeling met Tolucombi.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Bronchitis, faryngitis, sinusitis

#### Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Exacerbatie of activering van systemisch lupus erythematoses<sup>1</sup>

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hypokaliëmie

Zelden: Hyperurikemie, hyponatriëmie

#### Psychische stoornissen

Soms: Angst

Zelden: Depressie

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid

Soms: Syncope, paresthesie

Zelden: Slapeloosheid, slaapstoornissen

#### Oogaandoeningen

Zelden: Visusstoornissen, wazig zicht

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo

#### Hartaandoeningen

Soms: Tachycardie, aritmieën

#### Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie, orthostatische hypotensie

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe

Zelden: Respiratoire stress (waaronder pneumonitis en pulmonair oedeem)

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Diarree, droge mond, flatulentie

Zelden: Buikpijn, constipatie, dyspepsie, braken, gastritis

#### Lever- en galaandoeningen

Zelden: Afwijkende leverfunctie/leveraandoening<sup>2</sup>

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Angio-oedeem (ook met fatale afloop), erytheem, pruritus, huiduitslag, hyperhidrosis, urticaria

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Rugpijn, spierspasmen, myalgie

Zelden: Artralgie, spierkrampen, pijn in extremiteit

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Erectiele disfunctie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Pijn in de borst

Zelden: Griepachtige verschijnselen, pijn

#### Onderzoeken

Soms: Urinezuurtoename in het bloed

Zelden: Creatininetoename in het bloed, creatinefosfokinasetoename in het bloed, verhoogde leverenzymen

1: gebaseerd op post-marketingervaring

2: voor een verdere beschrijving, zie de sub-rubriek “*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*”

#### *Aanvullende informatie over de afzonderlijke bestanddelen*

Bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor de afzonderlijke bestanddelen kunnen mogelijke bijwerkingen van Tolucombi zijn, zelfs als deze niet zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek.

#### Telmisartan:

Bijwerkingen traden in dezelfde frequentie op bij patiënten die met placebo en telmisartan werden behandeld.

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld voor telmisartan (41,4%) was gewoonlijk vergelijkbaar met placebo (43,9%) in de placebogecontroleerde studies. De bijwerkingen hieronder weergegeven zijn verzameld uit alle studies bij patiënten die werden behandeld met telmisartan voor hypertensie of bij patiënten van 50 jaar en ouder met een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen.

Infecties en parasitaire aandoeningen  
Soms: Bovenste luchtweg infectie, urineweginfectie, inclusief cystitis  
Zelden: Sepsis waaronder met fatale afloop<sup>3</sup>

Bloed- en lymfestelselaandoeningen  
Soms: Anemie  
Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen  
Zelden: Overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen  
Soms: Hyperkaliëmie  
Zelden: Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

Hartaandoeningen  
Soms: Bradycardie

Zenuwstelselaandoeningen  
Zelden: Slaperigheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen  
Soms: Hoesten  
Zelden: Interstitiële longziekte<sup>3</sup>

Maagdarmsstelselaandoeningen  
Zelden: Maagklachten

Huid- en onderhuidaandoeningen  
Zelden: Eczeem, erythema fixatum, toxische huidruptie

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen  
Zelden: Artrose, tendinitis

Nier- en urinewegaandoeningen  
Soms: Nierinsufficiëntie (inclusief acuut nierfalen)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen  
Soms: Zwakte

Onderzoeken  
Zelden: Afname hemoglobine

3: voor een verdere beschrijving, zie de sub-rubriek “*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*”

#### Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide kan hypovolemie veroorzaken of verergeren, hetgeen kan leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die gemeld zijn met een niet bekende frequentie bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen, zijn:

Infecties en parasitaire aandoeningen  
Niet bekend: Sialoadenitis

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)  
Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en



plaveiselcelcarcinoom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Trombocytopenie (soms met purpura)  
Niet bekend: Aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmergdepressie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reacties, overgevoeligheidsreacties

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: Ontoereikende controle diabetes mellitus

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypomagnesiëmie  
Zelden: Hypercalciëmie  
Zeer zelden: Hypochloremische alkalose  
Niet bekend: Anorexie, verminderde eetlust, verstoorde elektrolytenbalans, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypovolemie

Psychische stoornissen

Niet bekend: Rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Hoofdpijn  
Niet bekend: Duizelingen

Oogaandoeningen

Niet bekend: Xanthopsie, choroïdale effusie, acute myopie, acuut afgesloten kamerhoekglaucoom

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Necrotiserende vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Nausea  
Niet bekend: Pancreatitis, maagklachten

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: Hepatocellulaire geelzucht, cholestatische geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Cutane lupus erythematodes, fotosensibiliteitsreacties cutane vasculitis, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: Zwakte

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Interstitiële nefritis, nierinsufficiëntie, glucosurie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Pyrexie

Onderzoeken  
Niet bekend:

Verhoogd triglyceriden

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Afwijkende leverfunctie/leveraandoening

De meeste gevallen van afwijkende leverfunctie/leveraandoening tijdens post-marketingervaring van telmisartan traden op bij patiënten van Japanse origine. Patiënten van Japanse origine hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerkingen.

##### Sepsis

In het klinisch onderzoek PROfESS werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo. Dit kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme (zie rubriek 5.1).

##### Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik met een associatie met de tijd met de inname van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden vastgesteld.

##### Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte informatie beschikbaar van overdoseringen met telmisartan bij mensen. In welke mate hydrochloorthiazide door hemodialyse wordt verwijderd is niet vastgesteld.

##### Symptomen

De meest duidelijke verschijnselen van een overdosering met telmisartan waren hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, braken, verhoogd serumcreatinine en acuut nierfalen zijn ook gerapporteerd. Overdosering met hydrochloorthiazide is geassocieerd met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie door excessieve diurese. De meest gebruikelijke tekenen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of aritmie aan het licht brengen geassocieerd met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica.

##### Behandeling

Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van ingestie en de ernst van de symptomen. Denkbare maatregelen zijn onder andere het laten braken of maagspoelen. Actieve koolstof kan zinvol zijn in de behandeling van een overdosering. Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en zout en volume suppletie dienen snel te worden toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem; angiotensine II-antagonisten en diuretica, ATC-code: C09DA07.

Tolucombi is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, telmisartan, en een thiazide diureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additieve antihypertensieve werking, en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen. Tolucombi geeft in een éénmaal daagse dosering een effectieve en geleidelijke daling in de bloeddruk over de gehele therapeutische breedte.

#### Werkingsmechanisme

Telmisartan is een oraal toe te dienen effectieve en specifieke angiotensine II-receptor subtype 1 (AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT<sub>1</sub>-receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II.

Telmisartan vertoont geen partieel agonisme op de AT<sub>1</sub>-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT<sub>1</sub>-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit voor andere receptoren zien, inclusief AT<sub>2</sub> en andere minder gekarakteriseerde AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend, noch het effect van eventuele overstimulatie door angiotensine II, waarvan de spiegels verhoogd worden door telmisartan. Plasma-aldosteronspiegels worden verlaagd door telmisartan. Telmisartan remt het humaan plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine convertend enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Er is dan ook geen toename van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen te verwachten.

Een dosis van 80 mg telmisartan, toegediend aan gezonde vrijwilligers, blokkeerde bijna volledig door angiotensine II geïnduceerde bloeddrukverhogingen. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de renale tubulaire mechanismen van de reabsorptie van elektrolyten en verhogen direct de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. Vermoedelijk door blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, blijkt de gelijktijdige toediening van telmisartan het kaliumverlies dat door deze diuretica wordt veroorzaakt tegen te gaan. Bij hydrochloorthiazide treedt de werking binnen 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur, en de werking houdt ongeveer 6 - 12 uur aan.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Behandeling van essentiële hypertensie

Na de eerste toediening van telmisartan, wordt het antihypertensieve effect geleidelijk zichtbaar binnen 3 uur. De maximale reductie van de bloeddruk wordt in het algemeen 4 – 8 weken na aanvang van de behandeling bereikt en deze blijft gelijk bij langdurige therapie. Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosering zoals is aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door metingen op het tijdstip van maximaal effect en onmiddellijk voor de volgende dosis (de ratio's tussen dal- en piekconcentraties in placebo gecontroleerd klinisch onderzoek na een dosis van 40 en 80 mg telmisartan waren consistent boven de 80%).

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de hartfrequentie te beïnvloeden. De antihypertensieve effectiviteit van telmisartan is vergelijkbaar met die van geneesmiddelen die representatief zijn voor andere klassen van antihypertensiva (dit is aangetoond in klinische onderzoeken waarin telmisartan werd vergeleken met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

In een dubbelblind gecontroleerde studie (n=687 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid) bij patiënten waarbij de 80 mg/12,5 mg combinatie geen effect had, werd een toenemend

bloeddrukverlagend effect van de 80 mg/25 mg combinatie in vergelijking met een behandeling met de 80 mg/12,5 mg combinatie van 2,7/1,6 mmHg (SBD/DBD) aangetoond (verschil in aangepaste gemiddelde verschillen vanaf de uitgangswaarden). In een follow-up onderzoek met de 80 mg/25 mg combinatie, was de bloeddruk verder gedaald (resulterend in een totale afname van 11,5/9,9 mmHg (SBD/DBD)).

In een gepoolde analyse van 2 vergelijkbare dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studies met een duur van 8 weken tegen valsartan/hydrochloorthiazide 160 mg/25 mg (n=2121 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid) werd een significant groter bloeddrukverlagend effect van 2,2/1,2 mmHg (SBD/DBD) aangetoond (verschil in aangepast gemiddelde verschillen van de uitgangswaarden, respectievelijk) in het voordeel van telmisartan/hydrochloorthiazide 80 mg/25 mg combinatie.

Na abrupt afbreken van de behandeling met telmisartan keert de bloeddruk geleidelijk terug naar de waarden van voor de behandeling over een periode van een paar dagen zonder dat er aanwijzingen zijn voor rebound hypertensie.

De incidentie van een droge hoest was significant lager in patiënten die met telmisartan werden behandeld dan in diegenen die ACE-remmers toegediend kregen tijdens klinische onderzoeken waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct met elkaar werden vergeleken.

#### Cardiovasculaire preventie

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vergeleek de effecten van telmisartan, ramipril en de combinatie van telmisartan en ramipril op de cardiovasculaire uitkomsten bij 25.620 patiënten in de leeftijd van 55 jaar en ouder met een voorgeschiedenis van coronairarteriële ziekte, beroerte, TIA, perifere arteriële ziekte, of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade (bv. retinopathie, hypertrofie van de linkerventrikel, macro- of microalbuminurie); dit is een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden naar één van de drie volgende behandelgroepen gerandomiseerd: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), of de combinatie van telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), en gevolgd gedurende een periode van gemiddeld 4,5 jaar.

Telmisartan liet een vergelijkbaar effect als ramipril zien in het reduceren van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk in de groep behandeld met alleen telmisartan (16,7%) en alleen ramipril (16,5%). De hazard ratio voor telmisartan versus ramipril was 1,01 (97,5% BI 0,93 – 1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 met een marge van 1,13). Het percentage sterfte door alle oorzaken was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op het vooraf vastgestelde secundaire eindpunt, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5 % BI 0,90 - 1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), waarin het effect van ramipril versus placebo werd onderzocht.

TRANSCEND randomiseerde ACE-I intolerante patiënten met anderszins vergelijkbare inclusiecriteria als bij ONTARGET naar telmisartan 80 mg (n=2954) of placebo (n=2972), beide gegeven bovenop de standaardzorg. De gemiddelde duur van de follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname wegens congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan- en 17,0% in de placebogroep met een hazard ratio van 0,92 (95% BI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Er werd bewijs gevonden voor een voordeel van telmisartan ten opzichte van placebo in het vooraf gespecificeerde secundaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt voor cardiovasculaire mortaliteit (hazard ratio 1,03, 95% BI 0,85 – 1,24).

Hoesten en angio-oedeem werden minder vaak gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met telmisartan dan bij patiënten die werden behandeld met ramipril, terwijl hypotensie vaker werd gerapporteerd bij telmisartan.

Gecombineerd gebruik van telmisartan met ramipril bracht geen extra voordeel boven ramipril alleen of telmisartan alleen. Cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door alle oorzaken waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatie-arm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

In het klinisch onderzoek genaamd 'Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes' (PROFESS) bij patiënten van 50 jaar en ouder, die recentelijk een beroerte hadden doorgemaakt, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00 - 2,06)]; de incidentie van sepsis met fatale afloop was verhoogd bij patiënten die met telmisartan werden behandeld (0,33%) vs. patiënten die met placebo werden behandeld (0,16%) [RR 2,07 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,14 - 3,76)]. De toegenomen frequentie van sepsis die werd waargenomen bij gebruik van telmisartan kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Bij hydrochloorthiaziden treedt de werking binnen 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur, en de werking houdt ongeveer 6 – 12 uur aan.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

De effecten van de telmisartan/HCTZ vaste dosis combinatie op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment onbekend.

#### Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC

en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en telmisartan heeft bij gezonde vrijwilligers ogenschijnlijk geen effect op de farmacokinetiek van de beide afzonderlijke geneesmiddelen.

### Absorptie

Telmisartan: Na orale toediening worden piek-plasmaconcentraties van telmisartan binnen 0,5 – 1,5 uur na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan bij 40 mg en 160 mg was 42% respectievelijk 58%. Voedsel veroorzaakt een lichte daling van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie–tijd curve (AUC) van telmisartan, van ongeveer 6% bij de 40 mg tablet en ongeveer 19% na een dosis van 160 mg. Vanaf drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties van telmisartan ingenomen op een lege maag of met eten vergelijkbaar. Verwacht wordt dat de kleine reductie in de oppervlakte onder de curve geen afname in het therapeutische effect veroorzaakt. Telmisartan vertoont na herhaalde toediening geen significante accumulatie in plasma.

Hydrochloorthiazide: Na orale toediening van Tolucombi worden piek-plasmaconcentraties van hydrochloorthiazide binnen ongeveer 1,0 – 3,0 uur na toediening bereikt. Gebaseerd op cumulatieve renale excretie van hydrochloorthiazide was de biologische beschikbaarheid ongeveer 60%.

### Distributie

Telmisartan wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten (> 99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het schijnbare verdelingsvolume van telmisartan is ongeveer 500 liter, wat wijst op additionele binding aan weefsels.

Hydrochloorthiazide wordt in het plasma voor 68% gebonden aan eiwitten en het schijnbare verdelingsvolume is 0,83 – 1,14 l/kg.

### Biotransformatie

Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie tot een farmacologisch inactief acylglucuronide. Het glucuronide van de oorspronkelijke verbinding is de enige metaboliet die bij mensen is geïdentificeerd. Na een enkelvoudige dosis <sup>14</sup>C-gelabelled telmisartan vertegenwoordigt het glucuronide ongeveer 11% van de gemeten radioactiviteit in plasma. De cytochroom P450 isoenzymen zijn niet betrokken bij het metabolisme van telmisartan.

Hydrochloorthiazide wordt door de mens niet gemetaboliseerd.

### Eliminatie

Telmisartan: Na toediening van intraveneus of oraal <sup>14</sup>C-gelabelled telmisartan wordt het grootste gedeelte van de dosis (> 97%) geëlimineerd met de feces via de excretie met de gal. Slechts zeer kleine hoeveelheden werden in de urine aangetroffen. Volledige plasmaklaring van telmisartan na orale toediening is >1500 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is > 20 uur.

Hydrochloorthiazide wordt vrijwel geheel in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur geëlimineerd. De renale klaring is ongeveer 250 – 300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 – 15 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

Telmisartan: De farmacokinetiek van oraal toegediend telmisartan is niet lineair bij doses van 20 – 160 mg, met bovenproportionele stijgingen van de plasmaconcentraties ( $C_{max}$  en AUC) bij verhoging van de doses.

Hydrochloorthiazide vertoont lineaire farmacokinetiek.

### Ouderen

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen oudere patiënten en patiënten jonger dan 65 jaar.

### Geslacht

De plasmaconcentraties van telmisartan zijn doorgaans 2 – 3 keer hoger in vrouwen dan in mannen. In het klinisch geneesmiddelonderzoek zijn bij vrouwen echter geen significante verhogingen in de bloeddrukrespons of in de incidentie van orthostatische hypotensie gevonden. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk. Er was een neiging naar hogere plasmaconcentraties hydrochloorthiazide in vrouwen ten opzichte van mannen. Dit wordt niet van klinisch belang geacht.

### Nierinsufficiëntie

Renale excretie draagt niet bij aan de klaring van telmisartan. Gebaseerd op beperkte ervaring met patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30 – 60 ml/min, gemiddeld ongeveer 50 ml/min) is dosisaanpassing niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde renale functie. Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatiesnelheid van hydrochloorthiazide verminderd. In een afzonderlijke studie in patiënten met een creatinineklaring van 90 ml/min was de eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide verhoogd. In patiënten zonder nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 34 uur.

### Leverinsufficiëntie

In farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een toename in de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100% waargenomen. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er is geen aanvullend preklinisch onderzoek uitgevoerd met het vaste combinatieproduct 80 mg/25 mg.

In preklinisch veiligheidsonderzoek met gelijktijdige toediening van telmisartan en hydrochloorthiazide in normotensieve ratten en honden veroorzaakten doses, gelijkwaardig aan de blootstelling in de klinische therapeutische range, geen additionele bevindingen die niet reeds waren waargenomen bij de toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De waargenomen toxicologische bevindingen zijn ogenschijnlijk niet relevant voor therapeutisch gebruik bij mensen.

Toxicologische bevindingen die ook bekend waren vanuit de preklinische studies met angiotensine converterende enzym-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten waren: een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), veranderingen in de renale hemodynamiek (toename in bloed-ureumgehalte en creatinine), verhoogde plasmarenineactiviteit, hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen en beschadiging van het maagslijmvlies. Maaglaesies konden worden voorkomen/verminderd door orale toediening van een zoutoplossing en het gegroepeerd onderbrengen van de dieren. In honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. Deze bevindingen worden toegeschreven aan de farmacologische activiteit van telmisartan.

Er is geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, echter bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen.

In *in vitro* studies zijn voor telmisartan geen aanwijzingen gevonden voor mutageniteit of relevante clastogene activiteit, en er is ook geen aanwijzing gevonden voor carcinogeniteit bij ratten en muizen. Studies met hydrochloorthiazide toonden twijfelachtige aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene effecten in experimentele modellen. Echter, de uitgebreide humane ervaring met hydrochloorthiazide heeft geen verband aangetoond tussen het gebruik en een verhoging in neoplasmata.

Voor de foetotoxiciteit van de combinatie van telmisartan/hydrochloorthiazide, zie rubriek 4.6.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hydroxypropylcellulose  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Mannitol  
Meglumine  
Povidon (K30)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Natriumhydroxide (E524)  
Natriumstearylfumaraat  
Sorbitol (E420)  
IJzeroxide geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC folie//Al-folie): 3 jaar  
Blisterverpakkingen (OPA/Al/PE folie met vochtabsorberend materiaal//Al-folie): 2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC folie//Al-folie): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 tablet in een doosje.  
Blisterverpakkingen (OPA/Al/PE folie met vochtabsorberend materiaal//Al-folie): 14 x 1 en 98 x 1 tablet in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/821/021  
EU/1/13/821/022  
EU/1/13/821/023  
EU/1/13/821/024  
EU/1/13/821/025  
EU/1/13/821/026



EU/1/13/821/027  
EU/1/13/821/028  
EU/1/13/821/029  
EU/1/13/821/030  
EU/1/13/821/033

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2013  
Datum van laatste verlenging: 8 januari 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP aanpassingen samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Een aanpassing van het RMP dient te worden ingediend op door het CHMP vastgestelde deadline.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

## GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

### KARTONNEN DOOS

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletten  
telmisartan/hydrochloorthiazide

#### 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

#### 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en sorbitol (E420).  
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

#### 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet.

*Blisterverpakking (OPA/Al/PVC folie//Al-folie):*

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

*Blisterverpakking (OPA/Al/PE folie met vochtabsorberend materiaal//Al-folie):*

14 x 1 tablet  
98 x 1 tablet

#### 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

#### 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg



**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletten  
telmisartan/hydrochloorthiazide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Alleen op blisters met 7 tabletten

MA  
DI  
WO  
DO  
VR  
ZA  
ZO

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletten  
telmisartan/hydrochloorthiazide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat en sorbitol (E420).  
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet.

*Blisterverpakking (OPA/Al/PVC folie//Al-folie):*

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

*Blisterverpakking (OPA/Al/PE folie met vochtabsorberend materiaal//Al-folie):*

14 x 1 tablet  
98 x 1 tablet

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletten  
telmisartan/hydrochloorthiazide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Alleen op blisters met 7 tabletten

MA  
DI  
WO  
DO  
VR  
ZA  
ZO

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletten  
telmisartan/hydrochloorthiazide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat en sorbitol (E420).  
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet.

*Blisterverpakking (OPA/Al/PVC folie//Al-folie):*

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

*Blisterverpakking (OPA/Al/PE folie met vochtabsorberend materiaal//Al-folie):*

14 x 1 tablet  
98 x 1 tablet

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**



2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletten  
telmisartan/hydrochloorthiazide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Alleen op blisters met 7 tabletten

MA  
DI  
WO  
DO  
VR  
ZA  
ZO

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

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

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

**Tolucombi 40 mg/25 mg tabletten**

telmisartan/hydrochloorthiazide

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tolucombi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tolucombi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Tolucombi is een combinatie van twee werkzame bestanddelen, telmisartan en hydrochloorthiazide in één tablet. Beide bestanddelen helpen bij het onder controle houden van hoge bloeddruk.

- Telmisartan behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staat als angiotensine II-antagonisten. Angiotensine II is een verbinding die in het lichaam voorkomt; het vernauwt de bloedvaten, waardoor uw bloeddruk stijgt. Telmisartan blokkeert dit effect van angiotensine II, waardoor de bloedvaten verwijden en uw bloeddruk wordt verlaagd.
- Hydrochloorthiazide behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staat als thiazidediuretica, het verhoogt de urineproductie, waardoor uw bloeddruk wordt verlaagd.

Hoge bloeddruk kan, als deze niet behandeld wordt, schade toebrengen aan bloedvaten in verschillende organen wat soms kan leiden tot hartaanvallen, hart- of nierfalen, een beroerte of blindheid. Gewoonlijk zijn er geen symptomen van hoge bloeddruk voordat dergelijke schade optreedt. Dus is het belangrijk de bloeddruk regelmatig te meten om te controleren of deze nog binnen de normale waarden ligt.

**Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) wordt gebruikt** voor de behandeling van hoge bloeddruk (essentiële hypertensie) bij volwassenen van wie de bloeddruk niet voldoende kan worden gereguleerd wanneer alleen telmisartan wordt gebruikt.

**Tolucombi (80 mg/25 mg) wordt gebruikt** voor de behandeling van hoge bloeddruk (essentiële hypertensie) bij volwassenen van wie de bloeddruk niet voldoende kan worden gereguleerd met de Tolucombi-tabletten van 80 mg/12,5 mg of bij patiënten bij wie de bloeddruk voorheen gestabiliseerd is met de twee werkzame stoffen (telmisartan en hydrochloorthiazide) apart.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in

rubriek 6.

- U bent allergisch (overgevoelig) voor hydrochloorthiazide of voor andere sulfonamide-afgeleide middelen.
- U bent langer dan 3 maanden zwanger; het is ook beter om het gebruik van Tolucombi te vermijden in het begin van de zwangerschap (zie de rubriek over zwangerschap).
- U heeft last van ernstige leveraandoeningen zoals cholestase of een galwegobstructie (een probleem met de afvoer van gal uit de lever en galblaas) of een andere ernstige leveraandoening.
- U heeft een ernstige nieraandoening.
- Uw arts heeft vast gesteld dat u een lage kaliumspiegel of een hoge calciumspiegel in uw bloed heeft, die niet verbetert na een behandeling.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Als één van de bovenstaande gevallen voor u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Tolucombi inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt wanneer u één of meer van de volgende aandoeningen of ziektes heeft of heeft gehad:

- lage bloeddruk (hypotensie), treedt vaak op als gevolg van uitdroging (overmatig verlies van lichaamsvocht) of een zouttekort vanwege diuretische therapie ('plaspillen'), een zoutarm dieet, diarree, overgeven of hemodialyse
- een nierziekte of een niertransplantatie
- renale arteriële stenose (vernauwing van de bloedvaten naar één of beide nieren)
- leveraandoening
- hartafwijking
- diabetes
- jicht
- toegenomen aldosteronspiegel (het vasthouden van water en zouten in het lichaam met tegelijkertijd een verstoorde balans van bloedmineralen)
- systemische lupus erythematoses (ook wel 'lupus' of 'SLE' genoemd), een ziekte waarbij het eigen immuunsysteem het lichaam aanvalt
- de werkzame stof hydrochloorthiazide kan een ongebruikelijke reactie veroorzaken, resulterend in een afname van het zien en pijn in de ogen. Dit kunnen symptomen zijn van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of een verhoogde druk in uw ogen, en dit kan optreden enkele uren tot weken na het innemen van Tolucombi. Het kan leiden tot een permanent e afname van het zien als het niet behandeld wordt.
- als u huidkanker heeft gehad of als u tijdens de behandeling een verdachte huidafwijking krijgt. Behandeling met hydrochloorthiazide, vooral langdurig gebruik met hoge doses, kan het risico op sommige soorten huid- en lipkanker (niet-melanome huidkanker) vergroten. Bescherm uw huid tegen blootstelling aan de zon en uv-stralen terwijl u dit middel gebruikt.
- als u in het verleden last heeft gehad van ademhalings- of longproblemen (waaronder ontsteking of vocht in de longen) na inname van hydrochloorthiazide. Als u na het innemen van Tolucombi ernstige kortademigheid of moeite met ademen krijgt, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u digoxine gebruikt.
- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
  - een "ACE-remmer" (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
  - aliskiren.

Vertel het uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Het gebruik van Tolucombi wordt niet aanbevolen tijdens het begin van de zwangerschap en Tolucombi dient niet te worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben bij gebruik vanaf die periode (zie de rubriek over zwangerschap).

Behandeling met hydrochloorthiazide kan een verstoring in de elektrolytenbalans in uw lichaam veroorzaken. Typische verschijnselen van een verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, zwakte, apathie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, misselijkheid (gevoel van ziek zijn), braken, vermoeide spieren en een abnormaal snelle hartslag (sneller dan 100 slagen per minuut). Als u last heeft van één van deze verschijnselen moet u dit aan uw arts vertellen.

U moet het ook aan uw arts vertellen als uw huid gevoeliger is geworden voor de zon, waarbij verbrandingsverschijnselen (zoals roodheid, jeuken, opzwellen, blaren) sneller optreden dan normaal.

In het geval van een operatie of narcose, dient u uw arts te vertellen dat u Tolucombi gebruikt. Tolucombi kan minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten.

Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Tolucombi door kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aangeraden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tolucombi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts kan de dosering van deze andere geneesmiddelen wijzigen of andere voorzorgsmaatregelen nemen. In sommige gevallen zult u moeten stoppen met het gebruik van één van deze geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de onderstaande geneesmiddelen als deze tegelijkertijd met Tolucombi worden gebruikt:

- Lithiumbevattende geneesmiddelen voor de behandeling van enkele soorten depressies.
- Geneesmiddelen geassocieerd met een lage kaliumspiegel in het bloed (hypokaliëmie) zoals andere diuretica ('plaspillen'), laxantia (bv. castorolie), corticosteroïden (bv. prednison), ACTH (een hormoon), amfotericine (een antischimmelmiddel), carbenoxolon (voor de behandeling van mondzweren), natriumpenicilline G (een antibioticum) en salicylzuur en daarvan afgeleide stoffen.
- Geneesmiddelen die de kaliumspiegel in het bloed kunnen verhogen zoals kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten, ACE-remmers, cyclosporine (een immunosuppressief geneesmiddel, d.w.z. een geneesmiddel dat de werking van het afweersysteem tijdelijk vermindert en zo ongewenste afweerreacties voorkomt) en andere geneesmiddelen zoals natriumheparine (een antistollingsmiddel).
- Geneesmiddelen die beïnvloed worden door wijzigingen van de kaliumspiegel in het bloed zoals hartmedicatie (digoxine) of geneesmiddelen die uw hartslag reguleren (bv. kinidine, disopyramide, amiodaron, sotalol), geneesmiddelen voor de behandeling van psychische aandoeningen (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine) en andere geneesmiddelen zoals bepaalde antibiotica (bv. sparfloxacine, pentamidine) of bepaalde geneesmiddelen om allergische reacties te behandelen (bv. terfenadine).
- Geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (insulines of orale middelen zoals metformine).
- Cholestyramine en colestipol, geneesmiddelen om vetpiegels in het bloed te verlagen.
- Geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen, zoals noradrenaline.
- Spierverslappende geneesmiddelen, zoals tubocurarine.
- Calciumsupplementen en/of vitamine D-supplementen.
- Anticholinerge geneesmiddelen (geneesmiddelen die ter behandeling van verschillende aandoeningen gebruikt worden, zoals maag- en darmkrampen, spasme van de urineblaas, astma, reisziekte, spierkrampen, ziekte van Parkinson en als een hulpstof bij anesthesie), zoals atropine en biperiden.
- Amantadine (geneesmiddel om de ziekte van Parkinson te behandelen en dat ook gebruikt wordt om bepaalde ziekten, veroorzaakt door virussen, te behandelen of te voorkomen).
- Andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk, corticosteroïden,

pijnstillers (zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen [NSAID's]), geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, jicht of artritis.

- Als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?' en 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').
- Een middel voor de behandeling van hartfalen (digoxine).

Tolucombi kan het bloeddrukverlagende effect vergroten van andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend potentieel (bv. baclofen, amifostine). Bovendien kan een lage bloeddruk verergerd worden door alcohol, slaapmiddelen, drugs of antidepressiva. U kunt dit opmerken als duizeligheid bij het opstaan. Raadpleeg uw arts als de dosis van uw andere geneesmiddelen moet worden aangepast tijdens het gebruik van Tolucombi.

Het effect van Tolucombi kan afnemen wanneer u NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, bv. acetylsalicylzuur of ibuprofen) gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten en alcohol?**

U kunt Tolucombi met en zonder voedsel innemen.

Vermijd gebruik van alcohol totdat u uw arts gesproken heeft. Alcohol kan de bloeddrukverlaging groter maken en/of het risico dat u duizelig wordt of dat u zich licht in het hoofd voelt verhogen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Gewoonlijk zal uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van Tolucombi voordat u zwanger wordt of zodra u weet dat u zwanger bent en in plaats daarvan een ander geneesmiddel voorschrijven. Tolucombi wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Tolucombi moet niet gebruikt worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben als het na de derde zwangerschapsmaand wordt gebruikt.

#### Borstvoeding

Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of hiermee wilt beginnen. Tolucombi wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven. Uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige mensen die Tolucombi innemen voelen zich duizelig of vermoeid. Als u zich duizelig of moe voelt, ga dan niet autorijden of machines bedienen.

### **Tolucombi bevat lactose, sorbitol en natrium**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg bevat 147,04 mg sorbitol in elke tablet, wat het equivalent is van 5 mg/kg/dag als het lichaamsgewicht 29,8 kg is.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg en Tolucombi 80 mg/25 mg bevat 294,08 mg sorbitol in elke tablet, wat het equivalent is van 5 mg/kg/dag als het lichaamsgewicht 58,8 kg is.

Patiënten met een lichaamsgewicht van 58,8 kg of minder moeten rekening houden met het feit dat sorbitol een bron van fructose is en als uw arts u heeft verteld dat u (of uw kind) een intolerantie voor sommige suikers heeft of als u gediagnosticeerd bent met erfelijke fructose-intolerantie (HFI), een zeldzame genetische aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken, raadpleeg uw arts voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel neemt of krijgt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet per dag. Probeer de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. U kunt Tolucombi met of zonder voedsel innemen. De tabletten moeten met wat water of een andere alcoholvrije drank worden doorgeslikt. Het is belangrijk dat u Tolucombi elke dag inneemt totdat uw arts hier verandering in aanbrengt.

Indien uw lever niet goed werkt, mag de dosis niet hoger zijn dan 40 mg/12,5 mg per dag.

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, kunt u symptomen ervaren zoals lage bloeddruk en een snelle hartslag. Trage hartslag, duizeligheid, overgeven, verminderde nierfunctie inclusief nierfalen zijn ook gemeld. Door het hydrochloorthiazide bestanddeel kan er ook een opmerkelijk lage bloeddruk en een lage kaliumspiegel in het bloed optreden. Dit kan misselijkheid, slaperigheid en spierkrampen veroorzaken en/of een onregelmatige hartslag samenhangend met het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals vingerhoedskruid of bepaalde middelen tegen hartritme stoornissen (antiaritmica). Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of de spoedeisende hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

#### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om uw geneesmiddel in te nemen, hoeft u zich geen zorgen te maken. Neem het in zodra u het zich herinnert en ga dan door zoals tevoren. Wanneer u uw tablet één dag niet heeft ingenomen, neem dan de normale dosis de volgende dag. *Neem geen* dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en vereisen onmiddellijk medische zorg.

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u één van de volgende verschijnselen ervaart:

Sepsis\* (vaak 'bloedvergiftiging' genoemd, is een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam die tot de dood kan leiden), snelle zwelling van huid en slijmvliezen (angio-oedeem); blaarvorming en schilfering van de bovenlaag van de huid (toxische epidermale necrolyse); deze bijwerkingen komen zelden (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers) of de frequentie is niet bekend (toxische epidermale necrolyse) voor maar zijn bijzonder ernstig en patiënten moeten stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk een arts raadplegen. Als deze verschijnselen niet behandeld worden, kunnen ze dodelijk zijn. Sepsis is voorgekomen bij het gebruik van alleen telmisartan, maar het kan niet uitgesloten worden dat het ook kan voorkomen bij het gebruik van Tolucombi.

#### Mogelijke bijwerkingen van Tolucombi

Een vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

Duizeligheid.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

Te weinig kalium in het bloed, in ernstige vorm te herkennen aan spierkrampen of spierzwakte en



vermoeidheid (hypokaliëmie), angst, flauwvallen (syncope), het waarnemen van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie), draaierig voelen (vertigo), versnelde hartslag (tachycardie), hartritmestoornissen, lage bloeddruk, een plotselinge daling van de bloeddruk wanneer u opstaat, kortademigheid (dyspnoe), diarree, droge mond, winderigheid, rugpijn, spierspasmen, spierpijn, erectiele disfunctie (het onvermogen om een erectie te krijgen of te houden), pijn op de borst, verhoogde urinezuurspiegel.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

Ontsteking van de luchtwegen gekenmerkt door hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis), activering of verergering van systemische lupus erythematoses (een ziekte waarbij het afweersysteem van het lichaam het lichaam zelf aanvalt, wat leidt tot gewrichtspijn, huiduitslag en koorts), keelpijn, ontstoken bijholtes, (ernstige) neerslachtigheid (depressie), slapeloosheid, stoornissen in het zicht, ademhalingsmoeilijkheden, buikpijn, constipatie, gestoorde spijsvertering met als verschijnselen vol gevoel in de bovenbuik, pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie), misselijk zijn (braken), ontsteking van de maag (gastritis), afwijkende leverfunctie (patiënten van Japanse afkomst hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerking), roodheid van de huid (erytheem), allergische reacties zoals jeuk of huiduitslag, verhoogde zweetproductie, huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (galbulten of urticaria), gewrichtspijn (artralgie) en pijn in de ledematen, spierkrampen, griepachtige verschijnselen, pijn, lage natriumspiegel, verhoogde creatininespiegel, leverenzymen of creatinefosfokinase (CPK) in het bloed.

Bijwerkingen gerapporteerd met een van de individuele componenten kunnen mogelijke bijwerkingen van Tolucombi zijn, ook al zijn die niet waargenomen bij klinische studies met dit product.

**Telmisartan:**

Bij patiënten die alleen telmisartan gebruiken, zijn aanvullend de volgende bijwerkingen gemeld:

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

Bovenste luchtweginfectie (bv. keelpijn, ontstoken bijholtes, verkoudheid), urineweginfectie, bloedarmoede (anemie), te veel kalium in het bloed soms zich uitend in spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn (hyperkaliëmie), vertraagde hartslag (bradycardie), verminderde werking van de nieren waaronder acuut nierfalen, zwakte, hoesten.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

Bloedafwijking (tekort aan bloedplaatjes) gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging (trombocytopenie), verhoogd aantal bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie), ernstige allergische reacties (bv. overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties, huiduitslag); een lage bloedglucosespiegel (bij diabetische patiënten), maagklachten, eczeem (een huidaandoening), meestal bij ouderen voorkomende aantasting van de gewrichten zonder dat er sprake is van een ontsteking (artrose); peesontsteking, verlaagd hemoglobine (een eiwit in het bloed), slaperigheid.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers):

Progressieve littekenvorming in het longweefsel (interstitiële longziekte)\*\*

\* Het kan zijn dat dit op toeval berust of dat het komt door een tot nu toe onbekend mechanisme.

\*\* Progressieve littekenvorming in het longweefsel is gemeld tijdens het gebruik van telmisartan. Het is echter niet bekend of telmisartan dit heeft veroorzaakt.

**Hydrochloorthiazide:**

Bij patiënten die alleen hydrochloorthiazide gebruiken, zijn aanvullend de volgende bijwerkingen gemeld:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

Gevoel van ziek zijn (misselijkheid), lage magnesiumwaarden in het bloed.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

Afname in het aantal bloedplaatjes waardoor er een groter risico is op bloeding of blauwe plekken (kleine purperrode markeringen op de huid of ander weefsel die worden veroorzaakt door een bloeding), hoge calciumwaarden in het bloed, hoofdpijn.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): Verhoogde pH (verstoorde zuur-base-evenwicht) vanwege lage chloridewaarden in het bloed, opeens ademnood krijgen (klachten omvatten ernstige kortademigheid, koorts, zwakte en verwardheid).

Bijwerkingen met niet bekende frequentie (frequentie kan niet vastgesteld worden met de beschikbare gegevens):

Ontsteking van de speekselklieren, huid- en lipkanker (Niet-melanome huidkanker), afname in het aantal (of zelfs geen) bloedcellen inclusief een verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie) en witte bloedcellen (eosinofilie), ernstige allergische reacties (bv. overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties), verminderde of verlies van eetlust, rusteloosheid, licht gevoel in het hoofd, wazig of gelig zien, afname van het zien en pijn in de ogen (mogelijke symptomen van vochtophoping in de vasculaire laag van het oog (choroïdale effusie) of acute bijziendheid of van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom), ontsteking van de bloedvaten (necrotiserende vasculitis), ontsteking van de alvleesklier gepaard gaande met heftige pijn in de bovenbuik uitstralend naar de rug en misselijkheid en braken (pancreatitis), maagklachten, geel worden van de huid of ogen (geelzucht), lupusachtig syndroom (een aandoening die lijkt op een ziekte, die systemische lupus erythematoses wordt genoemd, waarbij het afweersysteem van het lichaam het lichaam zelf aanvalt), huidaandoeningen zoals ontstoken bloedvaten in de huid, overgevoeligheid voor licht of zonlicht (fotosensibiliteit) uitslag, roodheid van de huid, blaarvorming op de lippen, ogen of in de mond, schilferende huid, koorts (mogelijke tekenen van erythema multiforme), zwakte, ontsteking van de nieren gepaard gaande met bloed in de urine, koorts en pijn in de flanken (nefritis) of verminderde werking van de nieren, glucose in de urine (glucosurie), koorts, verstoorde balans van bloedmineralen, hoge cholesterolspiegel in het bloed, verlaagd bloedvolume, verhoogde glucosespiegels in het bloed problemen bij de regulering van het glucosegehalte in het bloed/de urine bij patiënten die suikerziekte hebben (diabetes mellitus), vet in het bloed.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisters na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stoffen in dit middel zijn telmisartan en hydrochloorthiazide.

Eén tablet bevat 40 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Eén tablet bevat 80 mg telmisartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Eén tablet bevat 80 mg telmisartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

- De andere stoffen in dit middel zijn hydroxypropylcellulose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, mannitol, meglumine, povidon (K30), ijzeroxide rood (E172) – alleen in tabletten van 40 mg/12,5 mg en 80 mg/12,5 mg, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumhydroxide (E524), natriumstearylfumaraat, sorbitol (E420) en ijzeroxide geel (E172) – alleen in tabletten van 80 mg/25 mg. Zie rubriek 2 "Tolucombi bevat lactose, sorbitol en natrium".

### **Hoe ziet Tolucombi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Tabletten van 40 mg/12,5 mg: wit tot vrijwel wit of rozewit aan één zijde en roze gemarmerd aan de andere zijde van een biconvexe, ovale tablet met twee lagen, afmetingen van de tablet 15 mm x 7 mm.

Tabletten van 80 mg/12,5 mg: wit tot vrijwel wit of rozewit aan één zijde en roze gemarmerd aan de andere zijde van een biconvexe, ovale tablet met twee lagen, afmetingen van de tablet 18 mm x 9 mm.

Tabletten van 80 mg/25 mg: wit tot geelachtig wit aan één zijde en geel gemarmerd aan de andere zijde van een biconvexe, ovale tablet met twee lagen, afmetingen van de tablet 18 mm x 9 mm.

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC folie//Al-folie): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 tablet in een doosje.

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PE folie met vochtabsorberend materiaal//Al-folie): 14 x 1 en 98 x 1 tablet in een doosje.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes verkrijgbaar zijn in uw land.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikanten**

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

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**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.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).