

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletit

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 40 mg/12,5 mg tabletti sisältää 57 mg laktoosia (monohydraattina) ja 147,04 mg sorbitolia (E420).

Yksi 80 mg/12,5 mg tabletti sisältää 114 mg laktoosia (monohydraattina) ja 294,08 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletit

Toiselta puolelta valkoinen tai lähes valkoinen tai vaaleanpunertavan valkoinen ja toiselta puolelta marmoroitu vaaleanpunainen kaksikerroksinen kaksoiskupera soikea tabletti, jonka mitat ovat 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletit

Toiselta puolelta valkoinen tai lähes valkoinen tai vaaleanpunertavan valkoinen ja toiselta puolelta marmoroitu vaaleanpunainen kaksikerroksinen kaksoiskupera soikea tabletti, jonka mitat ovat 18 mm x 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä Tolucombi (40 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia ja 80 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kiinteä annosyhdistelmä on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossäätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään kombinaatioon. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 40 mg:n telmisartaani-annoksella.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 80 mg:n telmisartaani-annoksella.

Läkkäät

Läkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse säätää.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niukasti kokemusta, mutta se ei ole viitannut munuaishaittavaikutuksiin, eikä annoksen säätämistä katsota tarpeelliseksi.

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan (ks. kohta 4.4).

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi kiinteän annosyhdistelmän käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3). Telmisartaania ei voida poistaa verestä hemofiltratiolla eikä se ole dialysoitavissa.

Maksan vajaatoiminta

Tolucombi-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Telmisartaanin osalta annostus ei saa olla yli 40 mg vuorokaudessa. Kiinteä annosyhdistelmä on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3). Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Tolucombi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tolucombi-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

Antotapa

Tolucombi-tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta, ja ne tulee niellä kokonaisina nesteen kera. Tolucombi-valmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), anuria
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.

Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa.

heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Heikentynyt maksan toiminta

Telmisartaania/hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoiduu pääasiassa sappeen. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi telmisartaania/hydroklooritiatsidia pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyytitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä. Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

Telmisartaania/hydroklooritiatsidia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seurantaa. Tiatsididiureetteihin liittyvää atsotemiaa saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Telmisartaania ei voida poistaa verestä hemofiltratiolla eikä se ole dialysoitavissa.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio) saattaa esiintyä erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat ja etenkin natrium- ja/tai nestevajaus pitää korjata ennen Tolucombi-hoidon aloittamista. Hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä on todettu yksittäisissä tapauksissa hyponatremiaa, johon on liittynyt neurologisia oireita (pahoinvointia, etenevää ajan ja paikan tajun hämärtymistä, apatiaa).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonous ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-

angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttöä ei suositella.

Aorta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aorta- ja mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa, kun taas insuliinia tai diabeteslääkkeitä ja telmisartaania käyttävillä diabetespotilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. Lääkevalmisteeseen sisältyvä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

- Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

- Hyperkalemia

Toisaalta lääkevalmisteeseen telmisartaanikomponentti antagonisoi angiotensiini II (AT1) -reseptoreja, joten hyperkalemia saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu telmisartaanilla/hydroklooritiatsidilla, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen telmisartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa (ks. kohta 4.5).

- Hypokloreeminen alkaloosi

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

- Hyperkalsemia

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidien käyttö pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

- Hypomagnesemia

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

Laktoosi, sorbitoli ja natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg sisältää 147,04 mg sorbitolia per tabletti, joka vastaa 5 mg/kg/vrk, jos kehon paino on 29,8 kg. Fruktoosia (tai sorbitolia) sisältävien muiden valmisteiden sekä ravinnosta saatavan fruktoosin (tai sorbitolin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg sisältää 294,08 mg sorbitolia per tabletti, joka vastaa 5 mg/kg/vrk, jos kehon paino on 58,8 kg. Fruktoosia (tai sorbitolia) sisältävien muiden valmisteiden sekä ravinnosta saatavan fruktoosin (tai sorbitolin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa 58,8 kg tai vähemmän painaville potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Etniset eroavaisuudet

Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin salpaajien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että mustaihoisen verenpainetauti sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

Iskeeminen sydänsairaus

Kuten minkä tahansa verenpainelääkkeen yhteydessä, liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

Yleistä

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla. LED-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysreaktio, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa suonikalvon effuusio ja siihen liittyvä näkökenttäpuutos, akuutti ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä (ks. kohta 4.8). Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehotettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja

ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytöistä (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut emelanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyä tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Tolucombi-valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, telmisartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä (telmisartaani/hydroklooritiatsidi mukaan lukien). Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium, salisyylilihppo ja sen johdokset)

Jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin (ks. kohta 4.4).

Jodiodut varjoaineet

Jos potilaalla on diureettien aiheuttamaa nestehukkaa, akuutin toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan riski suurenee etenkin käytettäessä jodioituja varjoaineita suurina annoksina. Nesteytyksestä on huolehdittava ennen jodiodun varjoaineen antoa.

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporiini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariinatrium).

Jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella em. lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa

telmisartaania/hydroklooritiatsidia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä.

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- muutamia psykoosilääkkeitä (tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut: (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV).

Digitalisglykosidit

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaliksen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Muut verenpainetta alentavat aineet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

Diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Metformiini

Metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohappoasidoosiriskin.

Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (asetyyilisalisyylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 -estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Eräissä tutkimuksissa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄ - ja C_{max} -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)

Virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säättämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta.

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoitoa), seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säätää vastaavasti.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityypisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuais eritystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini.

Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa

heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Koska telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa, telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos telmisartaania/hydroklooritiatsidia käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

Hedelmällisyys

Ihmisillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia kiinteäannoksisella yhdistelmävalmisteella eikä sen sisältämällä yksittäisillä lääkeaineilla.

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tolucombi-valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta, pyörymistä tai kiertohuimausta saattaa satunnaisesti esiintyä käytettäessä verenpainelääkitystä, kuten telmisartaania/hydroklooritiatsidia.

Jos potilaalla esiintyy näitä haittatapahtumia, hänen on vältettävä mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla/hydroklooritiatsidilla oli samaa luokkaa kuin käytettäessä telmisartaania yksin. Satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa oli mukana 1 471 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiota (835) tai pelkästään telmisartaania (636). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ($p \leq 0,05$) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä telmisartaani-/hydroklooritiatsidihoidon aikana.

Jommallakummalla lääkeaineella aiemmin raportoituja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Tolucombi-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisi havaittu tällä valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista (MedDRA), joita on havaittu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Telmisartaani /hydrokloori- tiatsidi	Telmisartaani ^a	Hydrokloori- tiatsidi
Infektiot	Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis		harvinainen ²	
	Keuhkoputkitulehdus	harvinainen		
	Nielutulehdus	harvinainen		
	Sivuontelotulehdus	harvinainen		
	Ylähengitystieinfektio		melko harvinainen	
	Virtsatieinfektio		melko harvinainen	
	Virtsarakkotulehdus		melko harvinainen	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)			tuntematon ²
Veri ja imukudos	Anemia		melko harvinainen	
	Eosinofilia		harvinainen	

	Trombosytopenia		harvinainen	harvinainen
	Trombosytopeeninen purppura			harvinainen
	Aplastinen anemia			tuntematon
	Hemolyyttinen anemia			hyvin harvinainen
	Luuytimen vajaatoiminta			hyvin harvinainen
	Leukopenia			hyvin harvinainen
	Agranulosytoosi			hyvin harvinainen
Immuuni-järjestelmä	Anafylaktinen reaktio		harvinainen	
	Yliherkkyys		harvinainen	hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	melko harvinainen		hyvin yleinen
	Hyperurikemia	harvinainen		yleinen
	Hyponatremia	harvinainen	harvinainen	yleinen
	Hyperkalemia		melko harvinainen	
	Hypoglykemia (diabeetikot)		harvinainen	
	Hypomagnesemia			yleinen
	Hyperkalsemia			harvinainen
	Hypokloreeminen alkaloosi			hyvin harvinainen
	Ruokahalun väheneminen			yleinen
	Hyperlipidemia			hyvin yleinen
	Hyperglykemia			harvinainen
	Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön			harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	melko harvinainen	harvinainen	
	Depressio	harvinainen	melko harvinainen	harvinainen
	Unettomuus	harvinainen	melko harvinainen	
	Unihäiriöt	harvinainen		harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	yleinen		harvinainen
	Synkopee	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Tuntoharha	melko harvinainen		harvinainen
	Uneliaisuus		harvinainen	
	Päänsärky			harvinainen
Silmät	Näköhäiriö	harvinainen	harvinainen	harvinainen
	Näön hämärtyminen	harvinainen		
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma			tuntematon
	Suonikalvon effuusio			tuntematon

Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	melko harvinainen	melko harvinainen	
Sydän	Takykardia	melko harvinainen	harvinainen	
	Rytmihäiriöt	melko harvinainen		harvinainen
	Bradykardia		melko harvinainen	
Verisuonisto	Hypotensio	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Ortostaattinen hypotensio	melko harvinainen	melko harvinainen	yleinen
	Nekrotisoiva verisuonitulehdus			hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Hengitysvaikeus	harvinainen		hyvin harvinainen
	Keuhkotulehdus	harvinainen		hyvin harvinainen
	Keuhkoedeema	harvinainen		hyvin harvinainen
	Yskä		melko harvinainen	
	Interstitiaalinen keuhkosairaus		hyvin harvinainen ^{1,2}	
	Akuutti hengitysvaikeus-oireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)			hyvin harvinainen
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli	melko harvinainen	melko harvinainen	yleinen
	Suun kuivuminen	melko harvinainen	harvinainen	
	Ilmavaivat	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Vatsakipu	harvinainen	melko harvinainen	
	Ummetus	harvinainen		harvinainen
	Dyspepsia	harvinainen	melko harvinainen	
	Oksentelu	harvinainen	melko harvinainen	yleinen
	Gastriitti	harvinainen		
	Vatsavaivat		harvinainen	harvinainen
	Pahoinvointi			yleinen
	Haimatulehdus			hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö	harvinainen ²	harvinainen ²	
	Keltaisuus			harvinainen
	Kolestaasi			harvinainen
	Angioedeema (myös kuolemaan johtava)	harvinainen	harvinainen	

Iho ja ihonalainen kudos	Punoitus	harvinainen	harvinainen	
	Kutina	harvinainen	melko harvinainen	
	Ihottuma	harvinainen	melko harvinainen	yleinen
	Liikahikoilu	harvinainen	melko harvinainen	
	Urtikaria	harvinainen	harvinainen	yleinen
	Ekseema		harvinainen	
	Lääkeihottuma		harvinainen	
	Toksinen ihottuma		harvinainen	
	Lupus-tyyppinen oireyhtymä			hyvin harvinainen
	Valoherkkyysreaktio			harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			hyvin harvinainen
	Erythema multiforme			tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Lihaskouristukset (jalkakrampit)	melko harvinainen	melko harvinainen	tuntematon
	Lihaskipu	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Nivelkipu	harvinainen	harvinainen	
	Kipu raajassa (jalkakipu)	harvinainen	harvinainen	
	Jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)		harvinainen	
	Systeeminen lupus erythematosus	harvinainen ¹		hyvin harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta		melko harvinainen	tuntematon
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		melko harvinainen	melko harvinainen
	Glukosuria			harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	melko harvinainen		yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Influenssan kaltainen sairaus	harvinainen	harvinainen	
	Kipu	harvinainen		
	Astenia (voimattomuus)		melko harvinainen	tuntematon
	Kuume			tuntematon
Tutkimukset	Veren virtsahappopitoisuuden nousu	melko harvinainen	harvinainen	
	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu	harvinainen	melko harvinainen	
	Veren kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu	harvinainen	harvinainen	

	Maksaentsyymi- arvojen nousu	harvinainen	harvinainen	
	Hemoglobiinin lasku		harvinainen	

¹ Perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuaan tietoon

² Lisätietoja, ks. seuraavat alakohdat

^a Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Yllä olevat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Sepsis

PROFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. myös kohta 5.1).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa todeksi.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemataapauksista on ilmoitettu angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystietojen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Telmisartaanin yliannoksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialysissä.

Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu. Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yleisimmät yliannoksen merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

Hoito

Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemofiltratiolla eikä se ole dialysoitavissa. Potilasta pitää seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC koodi: C09DA07.

Tolucombi on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. Tolucombi-tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen alenemisen koko terapeuttisella annosalueella.

Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II reseptorin alatyypin 1 (tyyppi AT₁) -salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT₁-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT₂- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuutta. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

Terveille vapaaehtoisille annettu 80 mg:n annos telmisartaania estää lähes täydellisesti angiotensiini II:n verenpainetta nostavan vaikutuksen. Verenpaineen nousua estävä vaikutus säilyy yli 24 tuntia ja on mitattavissa vielä 48 tuntiin asti.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanisme ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6–12 tuntia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Essentiaalisen hypertension hoito

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaiheessa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa

tutkimuksissa, joissa 40 mg:n ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Telmisartaanin verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

ONTARGET tutkimuksessa (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmän vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai vanhempia, ja joilla oli todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus, TIA, perifeerinen valtimotauti, tai tyyppin 2 diabetes, johon liittyy merkkejä kohde-elin vaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n=8 542), ramipriili 10 mg (n=8 576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n=8 502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93–1,10, p-arvo (non-inferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Kokonaiskuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90–1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0,0004)]. Tämä päätetapahtuma oli ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

TRANSCEND tutkimuksessa ACE:n estäjille intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80 mg (n=2 954) tai lumelääkettä (n=2 972), molemmat standardihoidon lisäksi. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta ja 8 kuukautta. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoinfarkti tai sairaalahoitoon johtava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi [15,7 % telmisartaaniryhmässä ja 17,0 % lumeryhmässä, riskisuhde 0,92 (95 % luottamusväli 0,81–1,05, p=0,22)]. Telmisartaanilla oli näyttöä hyödyistä etukäteen määritellyyn toissijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) lumelääkkeeseen verrattuna [0,87 (95 % luottamusväli 0,76–1,00, p=0,048)]. Sydän- ja verisuonikuolleisuuteen ei saatu näyttöä hyödyistä (riskisuhde 1,03, 95 % luottamusväli 0,85–1,24).

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla

hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla.

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai kokonaiskuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

PROFESS-tutkimuksessa ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 %:n luottamusväli 1,00–2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsis-tapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %) [RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14–3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyi telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. Katso yksityiskohtaisemmat tiedot kohdasta ”Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy”.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksen telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja

hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset telmisartaania/hydroklooritiatsidia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä.

Imeytyminen:

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan ½ - 1½ tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmaan toistuvaisannossa. Hydroklooritiatsidi: Kiinteän annosyhdistelmän oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1–3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuaiserytykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

Jakautuminen:

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen. Hydroklooritiatsidi sitoutuu 64-prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformaatio:

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyliglukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti. Telmisartaanin ¹⁴C-merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 – isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan.

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu ihmisessä.

Eliminaatio:

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan. Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1 500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250–300 ml/min. Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10–15 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telmisartaani: Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20–160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa

($C_{\max}$ ja AUC). Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmaan toistuvaisannossa. Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2–3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkitsevästi lisääntynyttä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen. Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Pienempiä pitoisuuksia plasmassa todettiin dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintapotilailla. Telmisartaani sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eikä se ole poistettavissa dialyysillä. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu. Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 prosenttiin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensiivisille rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeuttisella annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeuttiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien prekliinisistä tutkimuksista, olivat: punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuoksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista. Telmisartaanin ei todettu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

Selvää näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä. Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisesta vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa.

Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Meglumiini
Povidoni (K30)
Punainen rautaoksidi (E172)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumhydroksidi (E524)
Natriumstearyylifumaraatti
Sorbitoli (E420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-folio//Al-folio): 3 vuotta
Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE-folio jossa kuivausainetta//Al-folio): 2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-folio//Al-folio): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tablettia rasiassa.
Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE-folio jossa kuivausainetta//Al-folio): 14 x 1 ja 98 x 1 tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletit
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 tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13/03/2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08/01/2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 114 mg laktoosia (monohydraattina) ja 294,08 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Toiselta puolelta valkoinen tai kellertävän valkoinen ja toiselta puolelta marmoroitu keltainen kaksikerroksinen kaksoiskupera soikea tabletti, jonka mitat ovat 18 mm x 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä Tolucombi (80 mg telmisartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä Tolucombi 80 mg/12,5 mg-valmistetta (80 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) tai aikuisille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kiinteä annosyhdistelmä on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossäätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään kombinaatioon. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

- Tolucombi 80 mg/25 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Tolucombi 80 mg/12,5 mg -valmisteella tai potilaille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

Tolucombi-valmistetta on myös saatavana 40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg vahvuksina.

Läkkäät

Läkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse säätää.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niukasti kokemusta, mutta se ei ole viitannut munuaishaittavaikutuksiin, eikä annoksen säätämistä katsota tarpeelliseksi.

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan (ks. kohta 4.4).

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi kiinteän annosyhdistelmän käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3). Telmisartaania ei voida poistaa verestä hemofiltratiolla eikä se ole dialysoitavissa.

Maksan vajaatoiminta

Tolucombi-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Telmisartaanin osalta annostus ei saa olla yli 40 mg vuorokaudessa. Kiinteä annosyhdistelmä on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3). Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Tolucombi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tolucombi-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

Antotapa

Tolucombi-tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta, ja ne tulee niellä kokonaisina nesteen kera. Tolucombi-valmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), anuria.
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.

Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Heikentynyt maksan toiminta

Telmisartaania/hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoiduu pääasiassa sappeen. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi telmisartaania/hydroklooritiatsidia pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä. Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean

hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

Telmisartaania/hydroklooritiatsidia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seurantaa. Tiatsidiureetteihin liittyvää atsotemiaa saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Telmisartaania ei voida poistaa verestä hemofiltratiolla eikä se ole dialysoitavissa.

Potilaat, joilla on natrium- ja/tai nestevajaus

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio) saattaa esiintyä erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat ja etenkin natrium- ja/tai nestevajaus pitää korjata ennen Tolucombi-hoidon aloittamista.

Hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä on todettu yksittäisissä tapauksissa hyponatremiaa, johon on liittynyt neurologisia oireita (pahoinvointia, etenevää ajan ja paikan tajun hämärtymistä, apatiaa).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa, kun taas insuliinia tai diabeteslääkkeitä ja telmisartaania käyttävillä diabetespotilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. Lääkevalmisteeseen

sisältämä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Kuten kaikilla diurettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

- Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

- Hyperkalemia

Toisaalta lääkevalmisteen telmisartaanikomponentti antagonisoi angiotensiini II (AT1) -reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu telmisartaanilla/hydroklooritiatsidilla, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen telmisartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa (ks. kohta 4.5).

- Hypokloreeminen alkaloosi

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

- Hyperkalsemia

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidien käyttö pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

- Hypomagnesemia

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

Laktoosi, sorbitoli ja natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää 294,08 mg sorbitolia per tabletti, joka vastaa 5 mg/kg/vrk, jos kehon paino on 58,8 kg. Fruktosia (tai sorbitolia) sisältävien muiden valmisteiden sekä ravinnosta saatavan fruktoosin (tai sorbitolin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa 58,8 kg tai vähemmän painaville potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Etniset eroavaisuudet

Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin salpaajien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu

luultavasti siitä, että mustaihoisen verenpainetautia sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

Iskeeminen sydänsairaus

Kuten minkä tahansa verenpainelääkkeen yhteydessä, liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

Yleistä

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla. LED-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyyssapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyyssreaktio, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa suonikalvon effuusio ja siihen liittyvä näkökenttäpuutos, akuutti ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä (ks. kohta 4.8).

Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehotettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytöistä (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Tolucombi-valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, telmisartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä (telmisartaani/hydroklooritiatsidi mukaan lukien). Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium, salisyylihappo ja sen johdokset)

Jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin (ks. kohta 4.4).

Jodiodut varjoaineet

Jos potilaalla on diureettien aiheuttamaa nestehukkaa, akuutin toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan riski suurenee etenkin käytettäessä jodioituja varjoaineita suurina annoksina. Nesteytyksestä on huolehdittava ennen jodiodun varjoaineen antoa.

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporiini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariinatrium)

Jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella em. lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa telmisartaania/hydroklooritiatsidia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkeen kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkeen kammiotakykardialle altistava tekijä.

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- muutamia psykoosilääkkeitä (tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut: (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV).

Digitalisglykosidit

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaliksen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyisi hoitoalueella.

Muut verenpainetta alentavat aineet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

Diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Metformiini

Metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohappoasidoosiriskin.

Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (asetyyliisalisyylihapo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 -estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen annostelu syklo-oksygenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Eräissä tutkimuksissa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramiprilaatin AUC_{0-24} – ja C_{max} -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)

Virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säätämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta.

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoitoa), seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säätää vastaavasti.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuaiseritystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini.

Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Koska telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa, telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos telmisartaanin/hydroklooritiatsidia käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

Hedelmällisyys

Ihmisillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia kiinteäannoksella yhdistelmävalmisteella eikä sen sisältämällä yksittäisillä lääkeaineilla. Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tolucombi-valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta, pyörymistä tai kiertohuimausta saattaa satunnaisesti esiintyä käytettäessä verenpainelääkitystä, kuten telmisartaanin/hydroklooritiatsidia.

Jos potilaalla esiintyy näitä häiritsevyyksiä, hänen on vältettävä mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ja profiili telmisartaanin/hydroklooritiatsidi 80 mg/25 mg -valmisteella oli samaa luokkaa kuin telmisartaanin/hydroklooritiatsidi 80 mg/12,5 mg -valmisteella. Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaanin-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ($p \leq 0,05$) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä telmisartaanin-/hydroklooritiatsidihoidon aikana.

Jommallakummalla lääkeaineella aiemmin raportoituja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Tolucombi-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisi havaittu tällä valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa

esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista (MedDRA), joita on havaittu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Telmisartaani /hydrokloori- tiatsidi	Telmisartaani ^a	Hydrokloori- tiatsidi
Infektiot	Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis		harvinainen ²	
	Keuhkoputkitulehdus	harvinainen		
	Nielutulehdus	harvinainen		
	Sivuontelotulehdus	harvinainen		
	Ylähengitystie-infektio		melko harvinainen	
	Virtsatieinfektio		melko harvinainen	
	Virtsarakkotulehdus		melko harvinainen	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)			tuntematon ²
Veri ja imukudos	Anemia		melko harvinainen	
	Eosinofilia		harvinainen	
	Trombosytopenia		harvinainen	harvinainen
	Trombosytopeeninen purppura			harvinainen
	Aplastinen anemia			tuntematon
	Hemolyyttinen anemia			hyvin harvinainen
	Luuytimen vajaatoiminta			hyvin harvinainen
	Leukopenia			hyvin harvinainen
	Agranulosytoosi			hyvin harvinainen
	Anafylaktinen reaktio		harvinainen	
Immuuni-järjestelmä	Yliherkkyys		harvinainen	hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	melko harvinainen		hyvin yleinen
	Hyperurikemia	harvinainen		yleinen
	Hyponatremia	harvinainen	harvinainen	yleinen

	Hyperkalemia		melko harvinainen	
	Hypoglykemia (diabeetikot)		harvinainen	
	Hypomagnesemia			yleinen
	Hyperkalsemia			harvinainen
	Hypokloreeminen alkaloosi			hyvin harvinainen
	Ruokahalun väheneminen			yleinen
	Hyperlipidemia			hyvin yleinen
	Hyperglykemia			harvinainen
	Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön			harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	melko harvinainen	harvinainen	
	Depressio	harvinainen	melko harvinainen	harvinainen
	Unettomuus	harvinainen	melko harvinainen	
	Unihäiriöt	harvinainen		harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	yleinen		harvinainen
	Synkopee	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Tuntoharha	melko harvinainen		harvinainen
	Uneliaisuus		harvinainen	
	Päänsärky			harvinainen
Silmät	Näköhäiriö	harvinainen	harvinainen	harvinainen
	Näön hämärtyminen	harvinainen		
	Akuutti ahdaskulma-glaukooma			tuntematon
	Suonikalvon effuusio			tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	melko harvinainen	melko harvinainen	
Sydän	Takykardia	melko harvinainen	harvinainen	
	Rytmihäiriöt	melko harvinainen		harvinainen
	Bradykardia		melko harvinainen	
Verisuonisto	Hypotensio	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Ortostaattinen hypotensio	melko harvinainen	melko harvinainen	yleinen
	Nekrotisoiva verisuonitulehdus			hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Hengitysvaikeus	harvinainen		hyvin harvinainen
	Keuhkotulehdus	harvinainen		hyvin harvinainen

	Keuhkoedeema	harvinainen		hyvin harvinainen
	Yskä		melko harvinainen	
	Interstitiaalinen keuhkosairaus		hyvin harvinainen ^{1,2}	
	Akuutti hengitysvaikeus-oireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)			hyvin harvinainen
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli	melko harvinainen	melko harvinainen	yleinen
	Suun kuivuminen	melko harvinainen	harvinainen	
	Ilmavaivat	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Vatsakipu	harvinainen	melko harvinainen	
	Ummetus	harvinainen		harvinainen
	Dyspepsia	harvinainen	melko harvinainen	
	Oksentelu	harvinainen	melko harvinainen	yleinen
	Gastriitti	harvinainen		
	Vatsavaivat		harvinainen	harvinainen
	Pahoinvointi			yleinen
	Haimatulehdus			hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö	harvinainen ²	harvinainen ²	
	Keltaisuus			harvinainen
	Kolestaasi			harvinainen
Iho ja ihonalainen kudokset	Angioedeema (myös kuolemaan johtava)	harvinainen	harvinainen	
	Punoitus	harvinainen	harvinainen	
	Kutina	harvinainen	melko harvinainen	
	Ihottuma	harvinainen	melko harvinainen	yleinen
	Liikahikoilu	harvinainen	melko harvinainen	
	Urtikaria	harvinainen	harvinainen	yleinen
	Ekseema		harvinainen	
	Lääkeihottuma		harvinainen	
	Toksinen ihottuma		harvinainen	
	Lupus-tyyppinen oireyhtymä			hyvin harvinainen
	Valoherkkyysreaktio			harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			hyvin harvinainen
	Erythema multiforme			tuntematon

Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Lihaskouristukset (jalkakrampit)	melko harvinainen	melko harvinainen	tuntematon
	Lihaskipu	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Nivelkipu	harvinainen	harvinainen	
	Kipu raajassa (jalkakipu)	harvinainen	harvinainen	
	Jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)		harvinainen	
	Systeeminen lupus erythematosus	harvinainen ¹		hyvin harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta		melko harvinainen	tuntematon
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		melko harvinainen	melko harvinainen
	Glukosuria			harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	melko harvinainen		yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu	melko harvinainen	melko harvinainen	
	Influenssan kaltainen sairaus	harvinainen	harvinainen	
	Kipu	harvinainen		
	Astenia (voimattomuus)		melko harvinainen	tuntematon
	Kuume			tuntematon
Tutkimukset	Veren virtsahappopitoisuuden nousu	melko harvinainen	harvinainen	
	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu	harvinainen	melko harvinainen	
	Veren kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu	harvinainen	harvinainen	
	Maksaentsyymi-arvojen nousu	harvinainen	harvinainen	
	Hemoglobiinin lasku		harvinainen	

¹ Perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon

² Lisätietoja, ks. seuraavat alakohdat

^a Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Yllä olevat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Sepsis

PROFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. myös kohta 5.1).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa todeksi.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemataapauksista on ilmoitettu angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Telmisartaanin yliannoksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu. Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yleisimmät yliannoksen merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettävien digitalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

Hoito

Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemofiltratiolla eikä se ole dialysoitavissa. Potilasta pitää seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC koodi: C09DA07.

Tolucombi on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. Tolucombi-tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen

alenemisen koko terapeutisella annosalueella.

Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II reseptorin alatyypin 1 (tyyppi AT₁) -salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT₁-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT₂- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuutta. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

Terveille vapaaehtoisille annettu 80 mg:n annos telmisartaania estää lähes täydellisesti angiotensiini II:n verenpainetta nostavan vaikutuksen. Verenpaineen nousua estävä vaikutus säilyy yli 24 tuntia ja on mitattavissa vielä 48 tuntiin asti.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanisme ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6–12 tuntia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Essentiaalisen hypertension hoito

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaiheessa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 mg:n ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Telmisartaanin verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa (n= 687 potilasta joita arvioitiin tehon suhteen) potilailla, jotka eivät saaneet vastetta 80 mg/12,5 mg -yhdistelmästä, osoitettiin 80 mg/25 mg -yhdistelmähoidon lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta 2,7/1,6 mmHg:lla (SBP/DBP) verrattuna jatkuvaan 80 mg/12,5 mg -yhdistelmähoitoon (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta). Jatkotutkimuksessa 80/25 mg -yhdistelmällä verenpaine aleni edelleen (johtaen kaiken kaikkiaan 11,5/9,9 mmHg:n (SBP/DBP) laskuun).

Kahden samanlaisen 8 viikon lumekontrolloidun kliinisen kaksoissokkotutkimuksen vs. valsartaani/hydroklooritiatsidi 160 mg/25 mg yhdistetyssä analyysissä (n=2 121 potilasta joita arvioitiin tehon suhteen) osoitettiin merkitsevästi suurempi 2,2/1,2 mmHg:n (SBP/DBP) verenpainetta alentava vaikutus (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta) telmisartaani/hydroklooritiatsidi

80/25 mg -kombinaation eduksi.

Telmisartaanihoidon keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

ONTARGET tutkimuksessa (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmän vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai vanhempia, ja joilla oli todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus, TIA, perifeerinen valtimotauti, tai tyypin 2 diabetes, johon liittyy merkkejä kohde-elin vaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n=8 542), ramipriili 10 mg (n=8 576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n=8 502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93–1,10, p-arvo (non-inferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Kokonaiskuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90–1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0,0004)]. Tämä päätetapahtuma oli ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

TRANSCEND tutkimuksessa ACE:n estäjille intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80 mg (n=2 954) tai lumelääkettä (n=2 972), molemmat standardihoidon lisäksi. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta ja 8 kuukautta. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoinfarkti tai sairaalahoitoon johtava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi [15,7 % telmisartaaniryhmässä ja 17,0 % lumeryhmässä, riskisuhde 0,92 (95 % luottamusväli 0,81–1,05, p=0,22)]. Telmisartaanilla oli näyttöä hyödyistä etukäteen määritellyyn toissijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) lumelääkkeeseen verrattuna [0,87 (95 % luottamusväli 0,76–1,00, p=0,048)]. Sydän- ja verisuonikuolleisuuteen ei saatu näyttöä hyödyistä (riskisuhde 1,03, 95 % luottamusväli 0,85–1,24).

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla.

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai kokonaiskuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi

telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

PROFESS-tutkimuksessa ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 %:n luottamusväli 1,00–2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsis-tapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %) [RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14–3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyi telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. Katso yksityiskohtaisemmat tiedot kohdasta ”Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy”.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksisen telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset telmisartaania/hydroklooritiatsidia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä.

Imeytyminen:

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan $\frac{1}{2}$ - $1\frac{1}{2}$ tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmassa toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: Kiinteän annosyhdistelmän oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1–3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuaiserytykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

Jakautuminen:

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 64-prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformaatio:

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyli-glukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti. Telmisartaanin ^{14}C -merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 -isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan.

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu ihmisessä.

Eliminaatio:

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta ^{14}C -merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan. Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1 500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250–300 ml/min.

Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10–15 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telmisartaani: Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20–160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa ($C_{\max}$ ja AUC). Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmassa toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

lääkät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2–3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkitsevästi lisääntyntä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen. Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Pienempiä pitoisuuksia plasmassa todettiin dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintapotilailla. Telmisartaani sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eikä se ole poistettavissa dialyysillä. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu. Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 prosenttiin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ylimääräisiä prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 80 mg/25 mg kiinteällä annosyhdistelmällä.

Aiemmissa prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensiivisille rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeuttisella annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeuttiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien prekliinisistä tutkimuksista, olivat: punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuoksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista. Telmisartaanin ei todettu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

Selvää näyttöä teratogeenisestä vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä. Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisesta vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa.

Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Meglumiini
Povidoni (K30)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumhydroksidi (E524)
Natriumstearyylifumaraatti
Sorbitoli (E420)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-folio//Al-folio): 3 vuotta

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE-folio jossa kuivausainetta//Al-folio): 2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-folio//Al-folio): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tablettia rasiassa.

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE-folio jossa kuivausainetta//Al-folio): 14 x 1 ja 98 x 1 tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13/03/2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08/01/2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

KRKA-POLSKA Sp.z. o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Varsova
Puola

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisten turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa viimeistään CHMP:n hyväksymään ajankohtaan

mennessä.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletit
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia (E420).
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti.

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-folio//Al-folio):

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

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE-folio jossa kuivausainetta//Al-folio):

14 x 1 tablettia
98 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletit
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain 7 tabletin läpipainolevyissä

MA
TI
KE
TO
PE
LA
SU

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletit
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia (E420).
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti.

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-folio//Al-folio):

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

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE-folio jossa kuivausainetta//Al-folio):

14 x 1 tablettia
98 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletit
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain 7 tabletin läpipainolevyissä

MA
TI
KE
TO
PE
LA
SU

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletit
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia (E420).
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti.

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-folio//Al-folio):

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

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE-folio jossa kuivausainetta//Al-folio):

14 x 1 tablettia
98 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletit
telmisartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain 7 tabletin läpipainolevyissä

MA
TI
KE
TO
PE
LA
SU

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletit

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletit

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletit

telmisartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tolucombi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tolucombi-tabletteja
3. Miten Tolucombi-tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tolucombi-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tolucombi on ja mihin sitä käytetään

Tolucombi-tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja hydroklooritiatsidia yhdessä tabletitissa. Molemmat aineet auttavat hallitsemaan korkeaa verenpainetta.

- Telmisartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä angiotensiini II -reseptorin salpaajat. Angiotensiini II on elimistössä syntyvä aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista ja kohottaa näin verenpainetta. Telmisartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen, mistä seuraa verisuonten laajeneminen ja alhaisempi verenpaine.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeaineryhmään. Nämä lääkkeet lisäävät virtsaneritystä ja alentavat siten verenpainetta.

Korkea verenpaine voi hoitamattomana vaurioittaa useiden elinten verisuonia, mikä saattaa joissakin tapauksissa johtaa sydänkohtaukseen, sydämen tai munuaisten vajaatoimintaan, aivohalvaukseen tai sokeuteen. Kohonnut verenpaine ei yleensä aiheuta oireita ennen kuin elinvaurioita ilmenee. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

Tolucombi-valmistetta (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) käytetään korkean verenpaineen (essentiaalisen hypertension) hoitoon aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä telmisartaanihoidolla.

Tolucombi-valmistetta (80 mg/25 mg) käytetään korkean verenpaineen (essentiaalisen hypertension) hoitoon aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävän hyvin hallintaan Tolucombi 80 mg/12,5 mg -tableteilla tai potilaille joita on aiemmin hoidettu erillisillä telmisartaani- ja hydroklooritiatsidihoidoilla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tolucombi-tabletteja

Älä käytä Tolucombi-tabletteja

- jos olet allerginen telmisartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa

6)

- jos olet allerginen hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidijohdoksille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta (Tolucombi-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohta Raskaus)
- jos sinulla on jokin vaikea maksan toiminnan häiriö kuten kolestaasi tai sappitiehyeen tukos (sappineste ei tyhjene hyvin maksasta ja sappirakosta) tai jokin muu vaikea maksasairaus
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai virtsanerityksen puute (alle 100 ml virtsaa päivässä)
- jos lääkärisi on todennut, että veresi kaliumarvot ovat alhaiset tai kalsiumarvot korkeat, eikä niitä ole saatu korjaantumaan hoidon avulla
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos jokin ylläolevista koskee sinua, kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle ennen Tolucombi-tablettien käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Tolucombi-valmistetta, jos sinulla on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- Alhainen verenpaine (hypotensio), jota saattaa esiintyä, jos sinulla on nestehukkaa (elimistö on menettänyt liikaa nestettä) tai nesteenpoistolääkityksestä (diureetit), vähäsuolaisesta ruokavaliosta, ripulista, oksentelusta tai hemofiltratiohoidosta johtuva suolavajaus.
- Munuaissairaus tai munuaissiirre.
- Munuaisvaltimon ahtauma (kaventaa toisen tai molempien munuaisten verisuonia).
- Maksasairaus.
- Sydänvaivoja.
- Diabetes.
- Kihti.
- Kohonneet aldosteroniarvot (veden ja suolan kertyminen kehoon, yhdessä useiden veren mineraalien epätasapainon kanssa).
- Systeeminen lupus erythematosus (ns. punahukka eli SLE), sairaus, jossa immuunijärjestelmä kääntyy elimistön omia kudoksia vastaan.
- Vaikuttava aine hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa epätavallisen reaktion, jonka seurauksena on näöntarkkuuden huonontuminen ja silmäkipu. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin Tolucombi-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamattomana johtaa pysyvään näönheikkenemiseen.
- Jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät Tolucombi-valmistetta.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Tolucombi-valmistetta:

- jos käytät mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esim. enalapriili, lisinopriili, ramipriili jne.), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeniLääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti. Katso myös kohdassa ”Älä käytä Tolucombi-tabletteja” olevat tiedot.
- jos käytät digoksiinia.
- jos sinulla on aiemmin ollut hengitysvaikeuksia tai keuhko-ongelmia (esimerkiksi tulehdus tai nesteen kertyminen keuhkoihin) hydroklooritiatsidin saannin jälkeen. Jos sinulle kehittyy vaikea hengenahdistus tai hengitysvaikeuksia Tolucombi-valmisteen ottamisen jälkeen, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Tolucombi-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Tolucombi-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Tolucombi-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, eikä sitä saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Hydroklooritiatsidihoito voi aiheuttaa elimistössäsi elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Tyypillisiä nestetasapainon tai elektrolyyttitasapainon häiriöiden oireita voivat olla esimerkiksi suun kuivuminen, heikotus, tokkuraisuus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai lihaskrampit, pahoinvointi, oksentelu, lihasväsymys tai poikkeavan nopea sydämen syke (yli 100 lyöntiä minuutissa). Jos sinulla esiintyy jotakin näistä, kerro asiasta lääkärillesi.

Kerro myös lääkäriksi, jos ihosi herkistyminen auringonvalolle lisääntyy ja siihen liittyy ihon palamisoireiden (kuten punoituksen, kutinan, turvotuksen, rakkulamuodostuksen) esiintymistä nopeammin kuin normaalisti.

Kerro lääkärillesi, että käytät Tolucombi-hoitoa, jos sinulle suunnitellaan leikkausta tai nukutusta.

Tolucombi-tablettien verenpainetta alentava teho saattaa olla mustaihoisilla potilailla tavanomaista huonompi.

Lapset ja nuoret

Tolucombi-valmisteen käyttöä lasten tai alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Tolucombi

Kerro lääkäriksi tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkäriksi saattaa joutua muuttamaan muiden lääkkeidesi annosta tai ryhtyä muihin varotoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa saatat joutua lopettamaan jonkin lääkkeen käytön. Tämä koskee etenkin alla lueteltavia lääkkeitä, jos niitä käytetään yhdessä Tolucombi-tablettien kanssa:

- Litiumia sisältävät lääkkeet tietäntyyppiseen masennukseen
- Lääkkeet, joita käytettäessä voi esiintyä veren kaliumarvojen alenemista (hypokalemiaa), esimerkiksi muut nesteenpoistolääkkeet eli diureetit, ulostuslääkkeet (esim. risiniöljy), kortikosteroidit (esim. prednisoni), kortikotropiini (eräs hormoni), amfoterisiini (sienilääke), karbenoksoloni (suun haavaumien hoitoon), bentsyyliipenisilliinatrium (G-penisilliini, eräs antibiootti), salisyylihappo ja sen johdokset
- Jodidit varjoaineet, joita käytetään kuvantamistutkimusten yhteydessä
- Lääkkeet, jotka saattavat nostaa veren kaliumarvoja, kuten kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, ACE:n estäjät, siklosporiini (immuunivastetta heikentävä lääke) ja muut lääkkeet kuten hepariinatrium (verenohennuslääke)
- Lääkkeet, joihin veren kaliumpitoisuuden muutokset vaikuttavat, kuten sydänlääkkeet (esim. digoksiini) tai rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli), psykenlääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini) ja muut lääkkeet, kuten tietyt antibiootit (esim. sparfloksasiini, pentamidiini) tai tietyt allergisten reaktioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. terfenadiini)
- Diabeteslääkkeet (insuliinit tai suun kautta otettavat lääkkeet kuten metformiini)
- Kolestyramiini ja kolestipoli, lääkkeitä, joita käytetään veren korkeiden rasva-arvojen alentamiseen
- Verenpainetta kohottavat lääkkeet, kuten noradrenaliini
- Lihaksia rentouttavat lääkkeet, kuten tubokurariini
- Kalsiumlisät ja/tai D-vitamiinilisät
- Antikolinergiset lääkkeet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin,

- lihaskouristusten ja Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa), kuten atropiini ja biperideeni
- Amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös tiettyjen virusten aiheuttamien sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn)
 - Muut verenpainelääkkeet, kortikosteroidit, kipulääkkeet (kuten tulehduskipulääkkeet [NSAID]), syöpä-, kihti- tai niveltulehduslääkkeet
 - Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista ”Älä käytä Tolucombi-tabletteja” ja ”Varoitukset ja varotoimet”)
 - Digoksiini.

Tolucombi saattaa voimistaa muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden tai muiden verenpainetta laskevien lääkkeiden (esim. baklofeeni ja amifostiini) verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Matalaa verenpainetta saattavat lisäksi pahentaa alkoholi, barbituraatit, narkootiset aineet tai masennuslääkkeet. Saatat huomata tämän huimauksena ylös noustessa. Kysy lääkäriltäsi, tuleeko jonkin muun lääkityksesi annosta muuttaa Tolucombi-hoidon aikana.

Tulehduskipulääkkeet (kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni) saattavat heikentää Tolucombi-tablettien tehoa.

Tolucombi ruuan ja alkoholin kanssa

Tolucombi-tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin käytät alkoholia. Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta entisestään ja/tai suurentaa huimauksen tai pyörrytyksen tunteen riskiä.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Tolucombi-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Tolucombi-valmisteen sijaan. Tolucombi-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, eikä sitä saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkäriille jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Tolucombi-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi määrätä sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin saattaa esiintyä huimausta, pyörrytystä tai tunnetta, että maailma pyörii Tolucombi-hoidon aikana. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy tällaisia vaikutuksia.

Tolucombi sisältää laktoosia, sorbitolia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg sisältää 147,04 mg sorbitolia per tabletti, joka vastaa 5 mg/kg/vrk, jos kehon paino on 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg ja Tolucombi 80 mg/25 mg sisältää 294,08 mg sorbitolia per tabletti, joka vastaa 5 mg/kg/vrk, jos kehon paino on 58,8 kg.

58,8 kg tai vähemmän painavien potilaiden tulee huomioda, että sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen

käyttöä (sinulle tai lapsellesi).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tolucombi-tabletteja käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi Tolucombi-tabletti vuorokaudessa. Yritä ottaa tabletit samaan aikaan joka päivä. Voit ottaa Tolucombi-tabletit joko ruokailun yhteydessä tai muulloin. Tabletit niellään kokonaisina veden tai jonkin muun alkoholittoman nesteiden kera. On tärkeää, että jatkat lääkkeen ottamista päivittäin, kunnes lääkärisi määrää toisin.

Jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä, tavallinen annos ei saa ylittää 40 mg:aa telmisartaania vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Tolucombi-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, sinulla saattaa ilmetä oireita, kuten alhaista verenpainetta ja nopeaa sydämen sykettä. Hidasta sydämen sykettä, huimausta, oksentelua, munuaisten toiminnan heikentymistä, mukaan lukien munuaisten vajaatoimintaa, on myös raportoitu. Koska valmiste sisältää hydroklooritiatsidia, merkittävää verenpaineen alenemista ja matalia veren kaliumarvoja saattaa myös ilmetä, jotka voivat johtaa pahoinvointiin, uneliaisuuteen ja lihaskramppeihin ja/tai epäsäännölliseen sydämen sykkeeseen, joka liittyy yhtäaikaaisesti käytettäviin lääkkeisiin, kuten digitaaliseen tai tiettyihin rytmihäiriölääkkeisiin. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin, tai lähimmän sairaalan päivystykseen.

Jos unohdat ottaa Tolucombi-tabletin

Jos unohdat ottaa lääkeannoksesi, älä huolestu. Ota se heti, kun muistat ja jatka sitten normaaliin tapaan. Jos unohdat jonain päivänä ottaa lääkeannoksesi, ota tavallinen annos seuraavana päivänä. **Älä ota** kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Sinun pitää ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis* (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on vakava infektio, koko elimistön tulehdusreaktio), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema, myös kuolemaan johtava), ihon pintakerroksen rakkulamuodostus ja hilseily (toksinen epidermaalinen nekrolyysi); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), tai hyvin harvinaisia (toksinen epidermaalinen nekrolyysi; saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyntä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, mutta sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Tolucombi-valmisteelta.

Tolucombi-valmisteen mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):
Huimaus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):
Alhaiset veren kaliumarvot, ahdistuneisuus, pyörtyminen, kihelmöivä tunne, pistely (tuntoharha), kiertohuimaus, sydämen tiheälyöntisyys (takykardia), sydämen rytmin häiriöt, matala verenpaine, äkillinen verenpaineen lasku seisomaan noustessa, hengenahdistus, ripuli, suun kuivuus, ilmavaivat, selkäkipu, lihaskrampit, lihaskipu, erektiohäiriöt (kykenemättömyys saada tai jatkaa erektiota), rintakipu, veren virtsahappopitoisuuden nousu.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):
Tulehdus keuhkoissa (keuhkoputkitulehdus), kurkkukipu, nenän sivuontelotulehdus, virtsahappopitoisuuden nousu, matala natriumpitoisuus, surullinen mieliala (depressio), nukahtamisvaikeudet (unettomuus), unihäiriö, heikentynyt näkö, näön hämärtyminen, hengitysvaikeus, vatsakipu, ummetus, mahan turpoaminen (ruuansulatushäiriö), huonovointisuuden tunne (oksentelu), mahan limakalvon tulehdus (mahakatarri), epänormaali maksan toiminta (japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta), ihon punoitus, allergiset reaktiot kuten kutina tai ihottuma, lisääntynyt hikoilu, nokkosrokko, nivelkipu ja kipu raajoissa, lihaskrampit, punahukan (systeminen lupus erythematosus) aktivoituminen tai paheneminen (sairaus, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistöä vastaan aiheuttaen nivelkipua, ihottumaa ja kuumetta), flunssankaltaiset oireet, kipu, veren kreatiniinipitoisuuden, maksaentsyymien tai kreatiinifosfokinaasiarvojen nousu.

Haittavaikutukset, joita on raportoitu jommalla kummalla ainesosalla, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia Tolucombi-valmisteelle, vaikka niitä ei ole havaittu valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Telmisartaani

Pelkkää telmisartaania käyttävillä potilailla on havaittu myös seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):
Ylempien hengitysteiden tulehdus (esim. kurkkukipu, nenän sivuontelotulehdus, flunssa), virtsatieinfektiot, virtsarakon infektio, punasolujen puute (anemia), korkeat veren kaliumarvot, sydämen harvalyöntisyys (bradykardia), yskä, munuaisten toimintahäiriö akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, heikkous.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):
Alhainen verihiutaleiden määrä (trombositopenia), tiettyjen veren valkosolumäärien nousu (eosinofilia), vakavat allergiset reaktiot (esim. yliherkkyys, anafylaktinen reaktio), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), uneliaisuus, vatsavaivat, ihottuma (ekseema), lääkeihottuma, toksinen ihottuma, jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet, hemoglobiiniarvon lasku (veren proteiini).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):
Etenevä keuhkokudoksen arpeutuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus)**

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
Suoliston angioedeema: samankaltaisten valmisteiden käytön jälkeen on saatu ilmoituksia suoliston turvotuksesta, joka aiheuttaa oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

* Löydös saattaa olla sattumaa tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

** Telmisartaanin käytön yhteydessä on raportoitu etenevää keuhkokudoksen arpeutumista. Ei kuitenkaan tiedetä onko telmisartaani sen aiheuttaja.

Hydroklooritiatsidi

Pelkkää hydroklooritiatsidia käyttävillä potilailla on havaittu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:
Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä yli yhdellä henkilöllä 10:stä)

Veren rasva-arvojen nousu.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

Huonovointisuus (pahoinvointi), veren alhainen magnesiumipitoisuus, ruokahalun väheneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Pieni verihiutalemäärä (trombosytopenia), mikä lisää verenvuodon tai mustelmien riskiä (pienet, verenvuodon aiheuttamat sinipunaisten merkit ihosta tai muissa kudoksissa), veren kohonnut kalsiumpitoisuus, korkea verensokeritaso, päänsärky, vatsavaivat, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, sapen ylimäärä veressä (sapensalpaus), valoherkkyysreaktio, vaikeudet veren glukoosipitoisuuden hallinnassa potilailla, joilla on todettu diabetes, sokerivirtsaisuus (glukosuria).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Punasolujen poikkeava hajoaminen (hemolyyttinen anemia), luuytimen toimintahäiriö, valkosolujen määrän väheneminen (leukopenia, agranulosytoosi), vakavat allergiset reaktiot (esim. yliherkkyys), veren alentuneen kloridipitoisuuden johdosta kohonnut pH (häiriintynyt happo-emästasapaino, hypokloreeminen alkaloosi), akuutti hengitysvaikeus (merkkejä ovat voimakas hengenahdistus, kuume, heikotus ja sekavuus, haimatulehdus, lupus-tyyppinen oireyhtymä (olotila muistuttaa systeemistä lupus erythematosus nimistä sairautta, jossa elimistön immuunijärjestelmä hyökkää elimistöä vastaan), verisuonitulehdus (nekrotisoiva vaskuliitti).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

Sylkirauhastulehdus, iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä), verisolujen puutos (aplastinen anemia), näöntarkkuuden huononeminen ja silmäkipu (mahdollisia merkkejä nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutti ahdaskulmaglaukooma), ihon häiriöt kuten ihon verisuonitulehdus, lisääntynyt herkkyys auringonvalolle, ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmien alueella tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume (mahdolliset monimuotoisen punavihoittuman merkit), heikkous, munuaisten vajaatoiminta.

Yksittäisissä tapauksissa esiintyy matalia natriumarvoja, joihin liittyy aivoihin tai hermostoon liittyviä oireita (huonovointisuus, paheneva ajan ja paikan tajun hämärtyminen, mielenkiinnon tai energian puute).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tolucombi-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tolucombi sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja hydroklooritiatsidi.
Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat: hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, mannitoli, meglumiini, povidoni (K30), punainen rautaoksidi (E172) – ainoastaan 40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg tableteissa, kolloidinen vedetön piidioksidi, natriumhydroksidi (E524), natriumstearyyliifumaraatti, sorbitoli (E420) ja keltainen rautaoksidi (E172) – ainoastaan 80 mg/25 mg tableteissa. Katso kohdasta 2 ”Tolucombi sisältää laktoosia, sorbitolia ja natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

40 mg/12,5 mg tabletit: Toiselta puolelta valkoinen tai lähes valkoinen tai vaaleanpunertavan valkoinen ja toiselta puolelta marmoroitu vaaleanpunainen kaksikerroksinen kaksoiskupera soikea tabletti, jonka mitat ovat 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg tabletit: Toiselta puolelta valkoinen tai lähes valkoinen tai vaaleanpunertavan valkoinen ja toiselta puolelta marmoroitu vaaleanpunainen kaksikerroksinen kaksoiskupera soikea tabletti, jonka mitat ovat 18 mm x 9 mm.

80 mg/25 mg tabletit: Toiselta puolelta valkoinen tai kellertävän valkoinen ja toiselta puolelta marmoroitu keltainen kaksikerroksinen kaksoiskupera soikea tabletti, jonka mitat on 18 mm x 9 mm.

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-folio//Al-folio): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tablettia rasiassa.

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE-folio jossa kuivausainetta//Al-folio): 14 x 1 ja 98 x 1 tablettia rasiassa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Varsova, Puola

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

Nederland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

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

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

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.