

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletter
Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 40 mg/12,5 mg tablett inneholder 57 mg laktose (som monohydrat) og 147,04 mg sorbitol (E420).

Hver 80 mg/12,5 mg tablett inneholder 114 mg laktose (som monohydrat) og 294,08 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletter

Hvite til hvitaktige eller hvite med rosaskjær på den ene siden og rosamarmorerte på motsatt side av den bikonvekse, ovale tosijktstabletten. Tablettstørrelsen er 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletter

Hvite til hvitaktige eller hvite med rosaskjær på den ene siden og rosamarmorerte på motsatt side av den bikonvekse, ovale tosijktstabletten. Tablettstørrelsen er 18 mm x 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Tolucombi (fast kombinasjon av 40 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid og 80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid)) er indisert til voksne som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tolucombi skal tas av pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene. Individuell dosetitrering med hvert av de to virkestoffene anbefales før bytte til den faste kombinasjonen. Når det er klinisk relevant kan direkte overgang fra monoterapi til den faste kombinasjonen vurderes.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan 40 mg.

- Tolucombi 80 mg/12,5 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan 80 mg.

Nedsatt nyrefunksjon

Periodisk kontroll av nyrefunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør ikke dosen Tolucombi overskride 40 mg/12,5 mg én gang daglig. Tolucombi er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tolucombi hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tolucombi tabletter er til oralt bruk én gang daglig og tas sammen med drikke med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor andre sulfonamidderivater (siden hydroklortiazid er et sulfonamidderivat)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kolestase og galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi.

Samtidig bruk av Tolucombi og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister seponeres umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Tolucombi skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan hovedsakelig elimineres via gallen. Disse pasientene kan forventes å ha redusert levermetabolisme av telmisartan.

I tillegg skal Tolucombi brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma. Det finnes ingen klinisk erfaring med Tolucombi hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose i én gjenværende funksjonell nyre behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteron systemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tolucombi skal ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Det finnes ingen erfaring med behandling med Tolucombi hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Da erfaringen med Tolucombi er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig kontroll av kalium-, kreatinin- og urinsyrenivåene i serum. Azotemi assosiert til tiaziddiuretika kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose, kan forekomme hos pasienter med hyponatremi og/eller hypovolemi pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med Tolucombi startes.

Dobbelblokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kardonus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri eller i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer vanligvis ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med Tolucombi anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta og mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen, mens hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetikum og telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor monitorering av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan demaskeres under tiazidbehandling.

Økte kolesterol- og triglyseridnivåer er sett ved tiazidbehandling. Ved dosen 12,5 mg, som i Tolucombi, er imidlertid ingen eller ubetydelige effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme eller urinsyregikt utløses hos enkelte pasienter ved tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumelektrolytter bør foretas hos pasienter som får behandling med diuretika.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan forårsake væske- eller elektrolyttforstyrrelser (inkl. hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsymptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, asteni, letargi, døsighet, uro, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale symptomer som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

- **Hypokalemi**

Selv om hypokalemi kan utvikles ved bruk av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med telmisartan redusere den diuretikainduserte hypokalemien. Risikoen for hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med sterk diurese, pasienter med utilstrekkelig inntak av elektrolytter og pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- **Hyperkalemi**

Omvendt kan hyperkalemi forekomme pga. telmisartans antagonistiske virkning på angiotensin II (AT1)-reseptorene. Selv om klinisk signifikant hyperkalemi ikke er dokumentert for Tolucombi, er nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt samt diabetes mellitus risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige saltsubstitutter bør bare brukes med forsiktighet sammen med Tolucombi (se pkt. 4.5).

- **Hyponatremi og hypokloremisk alkalose**

Det finnes ikke data som viser at Tolucombi reduserer eller forebygger diuretikainduert hyponatremi. Kloridunderskudd er som regel lite og krever vanligvis ingen behandling.

- **Hyperkalsemi**

Tiazider kan redusere urinutskillelsen av kalsium og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsium når det ikke foreligger kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Uttalt hyperkalsemi kan være symptom på skjult hyperparathyreoidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester for parathyreoideafunksjonen.

- **Hypomagnesemi**

Tiazider kan øke urinutskillelsen av magnesium og kan gi hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Laktose, sorbitol og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg inneholder 147,04 mg sorbitol i hver tablett. Dette tilsvarer 5 mg/kg/dag, hvis kroppsvekten er 29,8 kg. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg inneholder 294,08 mg sorbitol i hver tablett. Dette tilsvarer 5 mg/kg/dag, hvis kroppsvekten er 58,8 kg. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig. Pasienter som veier 58,8 kg eller mindre med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Etniske forskjeller

Som alle andre angiotensin II-reseptorantagonister synes telmisartan å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte enn hos ikke-svarte, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertonicere.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Generelt

Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan forekomme hos pasienter med eller uten anamnese for allergi eller bronkialastma, men er mer sannsynlig hos pasienter med slik bakgrunn. Eksaserbasjoner eller aktivisering av systemisk lupus erythematosus har blitt rapportert ved bruk av tiazider inkludert hydroklortiazid.

Fotosensitivitetsreaksjoner har vært rapportert med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår en fotosensitivitetsreaksjon under behandling, anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering anses som nødvendig, anbefales det å beskytte eksponerte områder mot sol eller kunstig UVA-lys.

Koroidal effusjon, akutt myopi og akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, et sulfonamid, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikkemelanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ). Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikkemelanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Tolucombi seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Sjeldne tilfeller er også rapportert for angiotensin II-reseptorantagonister (inkl. Tolucombi). Samtidig bruk av litium og Tolucombi anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis denne kombinasjonen viser seg absolutt nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium ved samtidig

bruk.

Legemidler som forbindes med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoksolon, benzylpenicillinnatrium, salisylsyre og derivater).

Kontroll av kaliumnivåene i plasma anbefales hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen hydroklortiazid/telmisartan. Disse legemidlene kan forsterke effekten av hydroklortiazid på serumkalium (se pkt. 4.4).

Legemidler som kan øke kaliumnivåene eller indusere hyperkalemi (f.eks. ACE-hemmere, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige saltsubstitutter, ciklosporin eller andre legemidler som heparinnatrium).

Hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen hydroklortiazid/telmisartan, anbefales kontroll av kaliumnivåene i plasma. Basert på erfaring med andre legemidler som nedsetter renin-angiotensinsystemet, kan samtidig bruk av ovennevnte legemidler føre til økt serumkalium og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumkalium og EKG anbefales når Tolucombi brukes samtidig med legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika). Det samme gjelder for følgende "torsades de pointes"-induserende legemidler (inklusive visse antiarytmika), da hypokalemi er en predisponerende faktor for "torsades de pointes" hjertearytmi.

- klasse Ia antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- visse antipsykotiske midler (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin iv, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vincamin iv).

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte arytmier (se pkt. 4.4).

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale preparater og insulin)

Dosejustering av antidiabetisk behandling kan være påkrevet (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin bør brukes med forsiktighet: Risiko for melkesyreacidose indusert av en mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Kolestyramin og kolestipol

Absorpsjonen av hydroklortiazid nedsettes av anioniske ionebytteresiner.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke selektive NSAIDs) kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiaziddiuretika og den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister.

Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Blodtrykksøkende aminer (f.eks. noradrenalin)

Effekten av disse aminene kan reduseres.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubokurarin)

Effekten av ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan potenseres av hydroklortiazid.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosurika kan være nødvendig da hydroklortiazid kan øke urinsyrenivået i serum. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig bruk av tiazider kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsium på grunn av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. behandling med vitamin D) må foreskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdosen eventuelt justeres.

Betablokkere og diazoksid

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan forsterkes av tiazider.

Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperidin) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger av amantadin.

Cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazider kan redusere renal utskillelse av cytotoksiske legemidler og potensere deres myelosuppressive effekt.

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: Baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med angiotensin II-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Tolucombi hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister seponeres umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under svangerskap, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjon og medføre ikterus, elektrolyttforstyrrelser og trombocytopeni hos fostre og nyfødte. På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon av placenta, bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, svangerskaphypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid bør ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Tolucombi ved amming, er Tolucombi ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn. Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker betydelig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Tolucombi under amming anbefales ikke. Hvis Tolucombi brukes under amming, bør dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av telmisartan og hydroklortiazid på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tolucombi kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet eller søvnighet kan noen ganger forekomme når man tar Tolucombi.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Den mest vanlige rapporterte bivirkningen er svimmelhet. Alvorlig angioødem kan forekomme sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Den totale insidensen av bivirkninger rapportert for Tolucombi var sammenlignbar med den rapportert

for telmisartan alene i randomiserte kontrollerte studier med 1471 pasienter randomisert til behandling med telmisartan pluss hydroklortiazid (835) eller telmisartan alene (636). Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom dose og bivirkning og det ble ikke vist noen korrelasjon til pasientenes kjønn, alder eller rase.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier og som forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) med telmisartan pluss hydroklortiazid enn med placebo er vist under i henhold til organklasser. Bivirkninger som er kjent for hvert av virkestoffene gitt alene, men som ikke ble sett i kliniske utprøvinger kan forekomme ved behandling med Tolucombi.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: Bronkitt, faryngitt, sinusitt

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus¹

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hypokalemi

Sjeldne: Hyperurikemi, hyponatremi

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Angst

Sjeldne: Depresjon

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Synkope, parestesier

Sjeldne: Insomnia, søvnforstyrrelser

Øyesykdommer

Sjeldne: Synsforstyrrelser, tåkesyn

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: Vertigo

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Takykardi, arytmier

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné

Sjeldne: Åndenødssyndrom ("Respiratory distress" inkl. pneumoni og lungeødem)

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Diaré, munntørrehet, flatulens

Sjeldne: Abdominalmerter, obstipasjon, dyspepsi, oppkast, gastritt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormal leverfunksjon/leversykdom²

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Angioødem (også med fatalt utfall), erytem, pruritus, utslett, hyperhidrose, urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Ryggsmarter, muskelspasmer, myalgi
Sjeldne: Artralgi, muskelkramper, smerte i armer og ben

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: Erektile dysfunksjoner

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Brystsmerter
Sjeldne: Influenzalignende sykdom, smerte

Undersøkelser

Mindre vanlige: Økt urinsyre i blodet
Sjeldne: Økt kreatinin i blodet, økt kreatininkinase i blodet, økte leverenzymer

1: Utifra erfaringer etter markedsføring

2: For ytterligere beskrivelse, se "*Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*"

Ytterligere informasjon om de enkelte virkestoffene

Tidligere rapporterte bivirkninger for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for Tolucombi selv om de ikke er observert i kliniske utprøvnings.

Telmisartan:

Bivirkninger forekom med omtrent samme frekvens hos placebo- og telmisartanbehandlede pasienter.

Den totale insidens av bivirkninger rapportert for telmisartan (41,4 %) var vanligvis sammenlignbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerte studier. Bivirkningene angitt i listen under er akkumulert fra alle kliniske utprøvnings på pasienter behandlet med telmisartan for hypertensjon eller på pasienter 50 år eller eldre, med høy risiko for kardiovaskulære hendelser.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon inkl. cystitt
Sjeldne: Sepsis inkl. fatalt utfall³

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Anemi
Sjeldne: Eosinofili, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Overfølsomhet, anafylaktiske reaksjoner

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hyperkalemi
Sjeldne: Hypoglykemi (hos diabetespasienter)

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Bradykardi

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Søvnighet

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hoste

Svært sjeldne: Interstitiell lungesykdom³

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: Magebesvær

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Eksem, legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: Artrose, senesmerter

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Nedsatt nyrefunksjon (inkl. akutt nyresvikt)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Asteni

Undersøkelser:

Sjeldne: Redusert hemoglobin

3: For ytterligere beskrivelse, se “*Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*”

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid kan forårsake eller forverre hypovolemi som kan føre til elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Bivirkninger av ukjent frekvens rapportert ved bruk av hydroklortiazid alene omfatter:

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Ikke kjent: Sialoadenitt

Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)

Ikke kjent: Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: Trombocytopeni (noen ganger med purpura)

Ikke kjent: Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmargssvikt, leukopeni, nøytropeni, agranulocytose

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktiske reaksjoner, overfølsomhet

Endokrine sykdommer

Ikke kjent: Utilstrekkelig kontroll av diabetes mellitus

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Hypomagnesemi

Sjeldne: Hyperkalsemi

Svært sjeldne: Hypokloremisk alkalose

Ikke kjent: Anoreksi, nedsatt appetitt, elektrolyttforstyrrelser, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi

Psykiatriske lidelser

Ikke kjent:	Rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne:	Hodepine
Ikke kjent:	Ørhet
Øyesykdommer	
Ikke kjent:	Xantopsi, koroidal effusjon, akutt myopi, akutt trangvinkelt glaukom
Karsykdommer	
Ikke kjent:	Nekrotiserende vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne:	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme
Ikke kjent:	Pankreatitt, magebesvær
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent:	Hepatocellulær gulsott, kolestatisk gulsott
Hud- og underhudssykdommer	
Ikke kjent:	Lupus-lignende syndrom, fotosensitivitetsreaksjoner, kutan vaskulitt, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent:	Svakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent:	Interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon, glykosuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent:	Pyreksi
Undersøkelser	
Ikke kjent:	Forhøyede triglyseridverdier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormal leverfunksjon/leversykdom

Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Sepsis

I PROFESS studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en ukjent mekanisme (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon vedrørende overdosering av telmisartan hos mennesker. Det er ikke klarlagt i hvilken grad hydroklortiazid elimineres ved hemodialyse.

Symptomer

De mest fremtredende symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi. Bradykardi, svimmelhet, oppkast, økt serumkreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert. Overdosering med hydroklortiazid viser seg ved elektrolyttap (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi på grunn av kraftig diurese. De vanligste symptomene på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan gi muskelkramper og/eller forsterke arytmier ved samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Telmisartan elimineres ikke ved hemodialyse. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller mageskylling foreslås. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggleie og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonist og diuretikum, ATC-kode: C09DA07.

Tolucombi er en kombinasjon av en angiotensin II-reseptorantagonist, telmisartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse virkestoffene har en additiv antihypertensiv effekt ved at blodtrykket reduseres i større grad enn med hver av substansene alene. Tolucombi gitt én gang daglig gir en effektiv og jevn blodtrykksreduksjon innen det terapeutiske doseringsområdet.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en effektiv og spesifikk angiotensin II-reseptor subtype 1 (AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre mindre karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinkonverterende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

En 80 mg dose telmisartan, gitt til friske frivillige forsøkspersoner, hemmer nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiazidene er ikke fullstendig klarlagt. Tiazidene påvirker den renale tubulære reabsorpsjonen av elektrolytter og øker utskillelsen av natrium og klorid i omtrent samme grad. Den diuretiske virkningen av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten og øker aldosteronutskillelsen, noe som fører til økt tap av kalium og bikarbonat i urinen og redusert serumkalium. Samtidig administrering av telmisartan synes å motvirke dette kaliumtapet, sannsynligvis gjennom blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Diuresen innsetter 2 timer etter inntak av hydroklortiazid, og maksimal effekt kommer etter ca. 4 timer. Effekten vedvarer i 6–12 timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4–8 uker etter behandlingsstart og effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering. Dette er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger de siste 4 timene før neste dose. Dette bekreftes av målinger gjort ved maksimal effekt og rett før neste dose tas (through til topp-ratio var konsekvent over 80 % etter inntak av 40 og 80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier).

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke pulsfrekvensen. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket gradvis over flere dager tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound"-hypertensjon.

Ved direkte sammenligning i kliniske utprøvinger var insidensen av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial") sammenlignet effekten av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidligere kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk angrep), perifer vaskulær sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikkel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til en av tre følgende behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). "Hazard ratio" for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93 – 1,10, p ("non-inferiority") = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighet uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90 – 1,08, p ("non-inferiority") = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE ("The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study"), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg (n = 2954) eller placebo (n =

2972). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære, sammensatte endepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med "hazard ratio" på 0,92 (95 % KI 0,81 – 1,05, $p = 0,22$)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, sammensatte endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76 – 1,00, $p = 0,048$)]. Det ble ikke vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85 – 1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) på pasienter 50 år eller eldre, som nylig hadde hatt akutt hjerneinfarkt, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som tok telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som tok placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid fører til redusert kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten av den faste kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er foreløpig ikke kjent.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av

HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalecellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid og telmisartan synes ikke å påvirke hverandres farmakokinetikk hos friske individer.

Absorpsjon:

Telmisartan: Ved peroral administrering nås maksimal plasmakonsentrasjon av telmisartan 0,5-1,5 time etter inntak. Absolutt biotilgjengelighet for telmisartan 40 mg og 160 mg var henholdsvis 42 % og 58 %. Samtidig matinntak reduserer biotilgjengeligheten av telmisartan med en reduksjon i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) på ca. 6 % etter en dose på 40 mg og ca. 19 % etter 160 mg. Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat. Denne lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gjentatt dosering.

Hydroklortiazid: Ved peroral administrering av Tolucombi nås maksimal plasmakonsentrasjon av hydroklortiazid ca. 1,0-3,0 timer etter inntak. Basert på den kumulative renale utskillelsen av hydroklortiazid var den absolutte biotilgjengeligheten ca. 60 %.

Distribusjon:

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner ($> 99,5\%$), hovedsakelig til albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for telmisartan er ca. 500 liter, noe som indikerer binding også til vev.

Hydroklortiazid er 68 % bundet til plasmaproteiner og det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 liter/kg.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til farmakologisk inaktivt acylglukuronid. Glukuronidet av morsubstansen er den eneste metabolitten identifisert i menneske. Etter en enkeltdose ^{14}C -merket telmisartan utgjør glukuronidet ca. 11 % av målt radioaktivitet i plasma. Cytokrom P450 isoenzymet deltar ikke i metabolismeringen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseres ikke i menneske.

Eliminasjon

Telmisartan: Etter intravenøs eller oral administrering av ^{14}C -merket telmisartan elimineres mesteparten av administrert dose ($> 97\%$) i fæces via gallen. Kun ubetydelige mengder gjenfinnes i urinen. Total plasmaclearance av telmisartan etter oral administrering er > 1500 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid er > 20 timer.

Hydroklortiazid utskilles nesten fullstendig i urinen som uforandret substans. Ca. 60 % av peroral dose elimineres innen 48 timer. Renal clearance er ca. 250-300 ml/min. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid er 10-15 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken til oralt administrert telmisartan er ikke-lineær for doser fra 20 til 160 mg, med mer enn proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen ($C_{\max}$ og AUC) med økende dose. Hydroklortiazid utviser lineær farmakokinetikk.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos eldre og pasienter under 65 år.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av telmisartan er vanligvis 2-3 ganger høyere hos kvinner enn hos menn. I kliniske utprøvinger ble det imidlertid ikke funnet noen signifikant økning i blodtryksrespons eller i insidens av ortostatisk hypotensjon hos kvinner. Ingen dosejustering er nødvendig. Det var en tendens til høyere plasmakonsentrasjoner av hydroklortiazid hos kvinner enn hos menn. Dette antas ikke å ha klinisk relevans.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal utskillelse bidrar ikke til eliminasjonen av telmisartan. Basert på begrenset erfaring hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-60 ml/min, gjennomsnittsverdi ca. 50 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Telmisartan elimineres ikke fra blodet ved hemodialyse. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eliminasjonshastigheten for hydroklortiazid redusert. I en typisk studie av pasienter med gjennomsnittlig kreatininclearance på 90 ml/min økte eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid. Hos pasienter uten egen nyrefunksjon er halveringstiden for eliminasjonen ca. 34 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biotilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier med samtidig administrering av telmisartan og hydroklortiazid til normotensive rotter og hunder, viste doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå ingen effekter som ikke allerede er observert for hver av substansene alene. De toksikologiske funnene synes ikke å være relevante for human terapeutisk bruk.

Følgende skadelige effekter er velkjent fra prekliniske studier med ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister: Reduksjon av parametere for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin), økt plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi av jukstaglomerulære celler og gastrointestinale skader. Gastrointestinale sår kunne motvirkes/forbedres ved tillegg av oral saltvannsoppløsning og samling av dyrene i grupper. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Disse funnene synes å være et resultat av telmisartans farmakologiske aktivitet.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i in-vitro studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus med telmisartan. Studier med hydroklortiazid har gitt usikre bevis for genotoksisk eller karsinogen effekt i visse eksperimentelle modeller. For føtotoksisk potensiale av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid se pkt. 4.6.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mannitol

Meglumin
Povidon (K30)
Jernoksid, rødt (E172)
Silika, kolloidal vannfri
Natriumhydroksid (E524)
Natriumstearyl fumarat
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

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

Blister (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 tablett i en boks.

Blister (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 14 x 1 og 98 x 1 tablett i en boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletter

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 tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 2013

Dato for siste fornyelse: 8. januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 114 mg laktose (som monohydrat) og 294,08 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til gulhvite på den ene siden og gulmarmorerte på motsatt side av den bikonvekse, ovale tosijktstabletten. Tablettstørrelsen er 18 mm x 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Tolucombi (fast kombinasjon av 80 mg telmisartan/25 mg hydroklortiazid) er indisert til voksne som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid) eller til voksne som allerede er stabilisert på telmisartan og hydroklortiazid gitt hver for seg.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tolucombi skal tas av pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med telmisartan alene. Individuell dosetitrering med hvert av de to virkestoffene anbefales før bytte til den faste kombinasjonen. Når det er klinisk relevant kan direkte overgang fra monoterapi til den faste kombinasjonen vurderes.

- Tolucombi 80 mg/25 mg kan brukes én gang daglig til pasienter som ikke har oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll med Tolucombi 80 mg/12,5 mg eller til pasienter som allerede er stabilisert på telmisartan og hydroklortiazid gitt hver for seg.

Tolucombi finnes også i styrkene 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg.

Nedsatt nyrefunksjon

Periodisk kontroll av nyrefunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør ikke dosen Tolucombi overskride 40 mg/12,5 mg én gang daglig. Tolucombi er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se

pkt. 4.4).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tolucombi hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tolucombi tabletter er til oralt bruk én gang daglig og tas sammen med drikke med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor andre sulfonamidderivater (siden hydroklortiazid er et sulfonamidderivat)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kolestase og galleveisobstruksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi.

Samtidig bruk av Tolucombi og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister seponeres umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Tolucombi skal ikke gis til pasienter med kolestase, galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) siden telmisartan hovedsakelig elimineres via gallen. Disse pasientene kan forventes å ha redusert levermetabolisme av telmisartan.

I tillegg skal Tolucombi brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma. Det finnes ingen klinisk erfaring med Tolucombi hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose i én gjenværende funksjonell nyre behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteron systemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Tolucombi skal ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Det finnes ingen erfaring med behandling med Tolucombi hos pasienter

som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Da erfaringen med Tolucombi er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig kontroll av kalium-, kreatinin- og urinsyrenivåene i serum. Azotemi assosiert til tiaziddiuretika kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter første dose, kan forekomme hos pasienter med hyponatremi og/eller hypovolemi pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med Tolucombi startes.

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri eller i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer vanligvis ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med Tolucombi anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta og mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen, mens hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetikum og telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor monitorering av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan demaskeres under tiazidbehandling.

Økte kolesterol- og triglyseridnivåer er sett ved tiazidbehandling. Ved dosen 12,5 mg, som i Tolucombi, er imidlertid ingen eller ubetydelige effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme eller urinsyregikt utløses hos enkelte pasienter ved tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumelektrolytter bør foretas hos pasienter som får behandling med diuretika.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan forårsake væske- eller elektrolyttforstyrrelser (inkl. hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsymptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, asteni, letargi, døsighet, uro, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale symptomer som kvalme eller oppkast (se pkt. 4.8).

- Hypokalemi

Selv om hypokalemi kan utvikles ved bruk av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med telmisartan redusere den diuretikainduerte hypokalemien. Risikoen for hypokalemi er større hos pasienter med levercirrhose, pasienter med sterk diurese, pasienter med utilstrekkelig inntak av

elektrolytter og pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- **Hyperkalemi**

Omvendt kan hyperkalemi forekomme pga. telmisartans antagonistiske virkning på angiotensin II (AT₁)-reseptorene. Selv om klinisk signifikant hyperkalemi ikke er dokumentert for Tolucombi, er nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt samt diabetes mellitus risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige saltsubstitutter bør bare brukes med forsiktighet sammen med Tolucombi (se pkt. 4.5).

- **Hyponatremi og hypokloremisk alkalose**

Det finnes ikke data som viser at Tolucombi reduserer eller forebygger diuretikainduisert hyponatremi. Kloridunderskudd er som regel lite og krever vanligvis ingen behandling.

- **Hyperkalsemi**

Tiazider kan redusere urinutskillelsen av kalsium og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsium når det ikke foreligger kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Uttalt hyperkalsemi kan være symptom på skjult hyperparathyreoidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester for parathyreoideafunksjonen.

- **Hypomagnesemi**

Tiazider kan øke urinutskillelsen av magnesium og kan gi hypomagnesemi (se pkt. 4.5).

Laktose, sorbitol og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder 294,08 mg sorbitol i hver tablett. Dette tilsvarer 5 mg/kg/dag, hvis kroppsvekten er 58,8 kg. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig. Pasienter som veier 58,8 kg eller mindre med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Etniske forskjeller

Som alle andre angiotensin II-reseptorantagonister synes telmisartan å ha mindre uttalt blodtrykkssenkende effekt hos svarte enn hos ikke-svarte, sannsynligvis pga. en høyere prevalens for lave reninnivåer hos svarte hypertonicere.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Generelt

Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan forekomme hos pasienter med eller uten anamnese for allergi eller bronkialastma, men er mer sannsynlig hos pasienter med slik bakgrunn. Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har blitt rapportert ved bruk av tiazider inkludert hydroklortiazid.

Fotosensitivetsreaksjoner har vært rapportert med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår en fotosensitivetsreaksjon under behandling, anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering anses som nødvendig, anbefales det å beskytte eksponerte områder mot sol eller kunstig UVA-lys.

Koroidal effusjon, akutt myopi og akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, et sulfonamid, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikkemelanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ). Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikkemelanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Tolucombi seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisiteten av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Sjeldne tilfeller er også rapportert for angiotensin II-reseptorantagonister (inkl. Tolucombi). Samtidig bruk av litium og Tolucombi anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis denne kombinasjonen viser seg absolutt nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium ved samtidig bruk.

Legemidler som forbindes med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoksolon, benzylpenicillinnatrium, salisylsyre og derivater).

Kontroll av kaliumnivåene i plasma anbefales hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen hydroklortiazid/telmisartan. Disse legemidlene kan forsterke effekten av hydroklortiazid på serumkalium (se pkt. 4.4).

Legemidler som kan øke kaliumnivåene eller indusere hyperkalemi (f.eks. ACE-hemmere, kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige saltsubstitutter, ciklosporin eller andre legemidler som heparinnatrium).

Hvis disse legemidlene skal foreskrives sammen med kombinasjonen hydroklortiazid/telmisartan, anbefales kontroll av kaliumnivåene i plasma. Basert på erfaring med andre legemidler som nedsetter renin-angiotensinsystemet, kan samtidig bruk av ovennevnte legemidler føre til økt serumkalium og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser

Regelmessig kontroll av serumkalium og EKG anbefales når Tolucombi brukes samtidig med legemidler som påvirkes av serumkalium-forstyrrelser (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika). Det samme gjelder for følgende "torsades de pointes"-induserende legemidler (inklusive visse antiarytmika), da hypokalemi er en predisponerende faktor for "torsades de pointes" hjertearytmi.

- klasse Ia antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- visse antipsykotiske midler (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin iv, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vincamin iv).

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan føre til digitalisinduserte arytmier (se pkt. 4.4).

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale preparater og insulin)

Dosejustering av antidiabetisk behandling kan være påkrevet (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin bør brukes med forsiktighet: Risiko for melkesyreacidose indusert av en mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Kolestyramin og kolestipol

Absorpsjonen av hydroklortiazid nedsettes av anioniske ionebytteresiner.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke selektive NSAIDs) kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiaziddiuretika og den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC₀₋₂₄ og C_{max} av ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Blodtrykksøkende aminer (f.eks. noradrenalin)

Effekten av disse aminene kan reduseres.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubokurarin)

Effekten av ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan potenseres av hydroklortiazid.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosurika kan være nødvendig da hydroklortiazid kan øke urinsyrenivået i serum. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig bruk av tiazider kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsium på grunn av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. behandling med vitamin D) må foreskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdosen eventuelt justeres.

Betablokkere og diazoksid

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan forsterkes av tiazider.

Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperidin) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger av amantadin.

Cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazider kan redusere renal utskillelse av cytotoksiske legemidler og potensere deres myelosuppressive effekt.

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potensere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva, også telmisartan: Baklofen, amifostin. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med angiotensin II-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Tolucombi hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister seponeres umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under svangerskap, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjon og medføre ikterus, elektrolyttforstyrrelser og trombocytopeni hos fostre og nyfødte.

På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon av placenta, bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid bør ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Tolucombi ved amming, er Tolucombi ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker betydelig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Tolucombi under amming anbefales ikke. Hvis Tolucombi brukes under amming, bør dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke observert effekt av telmisartan og hydroklortiazid på kvinnelig eller mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tolucombi kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet eller søvnighet kan noen ganger forekomme når man tar Tolucombi.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Den mest vanlige rapporterte bivirkningen er svimmelhet. Alvorlig angioødem kan forekomme sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Den totale insidensen av bivirkninger og bivirkningsmønsteret rapportert for telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg var sammenlignbar med telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/12,5 mg. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom dose og bivirkning og det ble ikke vist noen korrelasjon til pasientenes kjønn, alder eller rase.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier og som forekom hyppigere ($p \leq 0,05$) med telmisartan pluss hydroklortiazid enn med placebo er vist under i henhold til organklasser. Bivirkninger som er kjent for hvert av virkestoffene gitt alene, men som ikke ble sett i kliniske utprøvinger kan forekomme ved behandling med Tolucombi.

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: Bronkitt, faryngitt, sinusitt

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus¹

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hypokalemi

Sjeldne: Hyperurikemi, hyponatremi

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Angst

Sjeldne: Depresjon

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet

Mindre vanlige: Synkope, parestesier

Sjeldne: Insomnia, søvnforstyrrelser

Øyesykdommer

Sjeldne: Synsforstyrrelser, tåkesyn

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: Vertigo

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Takykardi, arytmier

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné

Sjeldne: Åndenødssyndrom ("Respiratory distress" inkl. pneumoni og lungeødem)

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Diaré, munntørrehet, flatulens

Sjeldne: Abdominalsmerter, obstipasjon, dyspepsi, oppkast, gastritt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormal leverfunksjon/leversykdom²

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Angioødem (også med fatalt utfall), erytem, pruritus, utslett, hyperhidrose, urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Ryggsmerter, muskelspasmer, myalgi

Sjeldne: Artralgi, muskelkramper, smerte i armer og ben

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: Erektile dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Brystmerter

Sjeldne: Influenalignende sykdom, smerte

Undersøkelser

Mindre vanlige: Økt urinsyre i blodet

Sjeldne: Økt kreatinin i blodet, økt kreatininkinase i blodet, økte leverenzymmer

1: Utifra erfaringer etter markedsføring

2: For ytterligere beskrivelse, se “*Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*”

Ytterligere informasjon om de enkelte virkestoffene

Tidligere rapporterte bivirkninger for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for Tolucombi selv om de ikke er observert i kliniske utprøvnings.

Telmisartan:

Bivirkninger forekom med omtrent samme frekvens hos placebo- og telmisartanbehandlede pasienter.

Den totale insidens av bivirkninger rapportert for telmisartan (41,4 %) var vanligvis sammenlignbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerte studier. Bivirkningene angitt i listen under er akkumulert fra alle kliniske utprøvnings på pasienter behandlet med telmisartan for hypertensjon eller på pasienter 50 år eller eldre, med høy risiko for kardiovaskulære hendelser.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon inkl. cystitt

Sjeldne: Sepsis inkl. fatalt utfall³

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Anemi

Sjeldne: Eosinofili, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Overfølsomhet, anafylaktiske reaksjoner

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hyperkalemi

Sjeldne: Hypoglykemi (hos diabetespasienter)

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Bradykardi

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Søvnighet

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hoste

Svært sjeldne: Interstitiell lungesykdom³

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: Magebesvær

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Eksem, legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: Artrose, senesmerter

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Nedsatt nyrefunksjon (inkl. akutt nyresvikt)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Asteni

Undersøkelser:

Sjeldne: Redusert hemoglobin

3: For ytterligere beskrivelse, se “*Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*”

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid kan forårsake eller forverre hypovolemi som kan føre til elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Bivirkninger av ukjent frekvens rapportert ved bruk av hydroklortiazid alene omfatter:

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Ikke kjent: Sialoadenitt

Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)

Ikke kjent: Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: Trombocytopeni (noen ganger med purpura)

Ikke kjent: Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmargssvikt, leukopeni, nøytropeni, agranulocytose

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktiske reaksjoner, overfølsomhet

Endokrine sykdommer

Ikke kjent: Utilstrekkelig kontroll av diabetes mellitus

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Hypomagnesemi

Sjeldne: Hyperkalsemi

Svært sjeldne: Hypokloremisk alkalose

Ikke kjent: Anoreksi, nedsatt appetitt, elektrolyttforstyrrelser, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi

Psykiatriske lidelser

Ikke kjent: Rastløshet

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Hodepine

Ikke kjent: Ørhet

Øyesykdommer

Ikke kjent: Xantopsi, koroidal effusjon, akutt myopi, akutt trangvinkelt glaukom

Karsykdommer

Ikke kjent: Nekrotiserende vaskulitt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme

Ikke kjent: Pankreatitt, magebesvær

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: Hepatocellulær gulsott, kolestatisk gulsott

Hud- og underhudssykdommer

Ikke kjent: Lupus-lignende syndrom, fotosensitivitetsreaksjoner, kutan vaskulitt, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: Svakhhet

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: Interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon, glykosuri

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent: Pyreksi

Undersøkelser

Ikke kjent: Forhøyede triglyseridverdier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormal leverfunksjon/leversykdom

Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Sepsis

I PROFESS studien ble det observert økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo. Dette kan være et tilfeldig funn eller være relatert til en ukjent mekanisme (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon vedrørende overdosering av telmisartan hos mennesker. Det er ikke klarlagt i hvilken grad hydroklortiazid elimineres ved hemodialyse.

Symptomer

De mest fremtredende symptomene på overdosering med telmisartan var hypotensjon og takykardi. Bradykardi, svimmelhet, oppkast, økt serumkreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert. Overdosering med hydroklortiazid viser seg ved elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi på grunn av kraftig diurese. De vanligste symptomene på overdosering er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan gi muskelkramper og/eller forsterke arytmier ved samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Behandling

Telmisartan elimineres ikke ved hemodialyse. Pasienten skal følges nøye og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller mageskylling foreslås. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggleie og raskt gis salt- og væskeerstatning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet angiotensin II-antagonist og diuretikum, ATC-kode: C09DA07.

Tolucombi er en kombinasjon av en angiotensin II-reseptorantagonist, telmisartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse virkestoffene har en additiv antihypertensiv effekt ved at blodtrykket reduseres i større grad enn med hver av substansene alene. Tolucombi gitt én gang daglig gir en effektiv og jevn blodtrykksreduksjon innen det terapeutiske doseringsområdet.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er, gitt peroralt, en effektiv og spesifikk angiotensin II-reseptor subtype 1 (AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingsste på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre mindre karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinkonverterende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte negative effekter.

En 80 mg dose telmisartan, gitt til friske frivillige forsøkspersoner, hemmer nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Effekten varer i mer enn 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiazidene er ikke fullstendig klarlagt. Tiazidene påvirker den renale tubulære reabsorpsjonen av elektrolytter og øker utskillelsen av natrium og klorid i omtrent samme grad. Den diuretiske virkningen av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten og øker aldosteronutskillelsen, noe som fører til økt tap av kalium og bikarbonat i urinen og redusert serumkalium. Samtidig administrering av telmisartan synes å motvirke dette kaliumtapet, sannsynligvis gjennom blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Diuresen innsetter 2 timer etter inntak av hydroklortiazid, og maksimal effekt kommer etter ca. 4 timer. Effekten vedvarer i 6–12 timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av essensiell hypertensjon

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4–8 uker etter behandlingsstart og effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering. Dette er vist med ambulatoriske blodtrykkmålinger de siste 4 timene før neste dose. Dette bekreftes av målinger gjort ved maksimal effekt og rett før neste dose tas (through til topp-ratio var konsekvent over 80 % etter inntak av 40 og 80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier).

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å

påvirke pulsfrekvensen. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

I en dobbel-blind kontrollert klinisk utprøving (n=687 pasienter evaluert for effekt) med pasienter som ikke responderte på kombinasjonen 80 mg/12,5 mg, ble det vist en økning (forskjell i justert gjennomsnittlig endring fra baseline) i blodtrykkssenkende effekt på 2,7/1,6 mmHg ved bruk av 80 mg/25 mg kombinasjonen (systolisk/diastolisk blodtrykk) sammenlignet med fortsatt behandling med 80 mg/12,5 mg. I en oppfølgingsstudie med kombinasjonen 80 mg/25 mg ble blodtrykket ytterligere redusert (totalt en blodtrykksreduksjon på 11,5/9,9 mmHg (systolisk/diastolisk blodtrykk)).

I en samlet analyse av to tilsvarende 8 ukers dobbeltblinde placebokontrollerte kliniske studier vs. valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (n=2121 pasienter evaluert for effekt) ble det vist en signifikant større blodtrykkssenkende effekt (forskjell i justert gjennomsnittlig endring fra baseline) på 2,2/1,2 mmHg (henholdsvis systolisk/diastolisk blodtrykk) i favør av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg.

Ved brå seponering av behandling med telmisartan går blodtrykket gradvis over flere dager tilbake til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound"-hypertensjon.

Ved direkte sammenligning i kliniske utprøvinger var insidensen av tørrhoste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Kardiovaskulær forebygging

ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial") sammenlignet effekten av telmisartan, ramipril og kombinasjonen av telmisartan og ramipril på kardiovaskulære utfall hos 25620 pasienter i alderen 55 år eller eldre med tidligere kransarteriesykdom, slag, TIA (transitorisk iskemisk angrep), perifer vaskulær sykdom eller diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med påvist organskade i siste stadium (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Dette er en populasjon med risiko for kardiovaskulære hendelser.

Pasienter ble randomisert til en av tre følgende behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), eller kombinasjonen av telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8502), og fulgt opp over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,5 år.

Telmisartan viste tilsvarende effekt som ramipril på reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Forekomsten av primærendepunktet var tilsvarende i telmisartangruppen (16,7 %) og ramiprilgruppen (16,5 %). "Hazard ratio" for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93 – 1,10, p ("non-inferiority") = 0,0019 med en margin på 1,13). Dødelighet uavhengig av årsak var 11,6 % blant pasienter behandlet med telmisartan og 11,8 % blant pasienter behandlet med ramipril.

Telmisartan ble funnet å være tilsvarende effektiv som ramipril på de forhåndsdefinerte, sekundære endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,99 (97,5 % KI 0,90 – 1,08, p ("non-inferiority") = 0,0004)], primærendepunktet i referansestudien HOPE ("The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study"), der effekten av ramipril vs. placebo ble undersøkt.

TRANSCEND randomiserte pasienter med intoleranse overfor ACE-hemmere med for øvrig tilsvarende inklusjonskriterier som ONTARGET, til telmisartan 80 mg (n = 2954) eller placebo (n = 2972). Begge ble gitt som tillegg til standardbehandling. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4 år og 8 måneder. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i forekomsten av de primære, sammensatte endepunktene (kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt) (15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen, med "hazard ratio" på 0,92 (95 % KI 0,81 – 1,05, p = 0,22)). Det ble vist at telmisartan hadde bedre effekt enn placebo på de forhåndsdefinerte, sekundære, sammensatte endepunktene for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag [0,87 (95 % KI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Det ble ikke

vist bedre effekt på kardiovaskulær mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % KI 0,85 – 1,24).

Hoste og angioødem ble rapportert mindre hyppig hos pasienter som ble behandlet med telmisartan enn hos pasienter behandlet med ramipril, mens hypotensjon ble rapportert hyppigere med telmisartan.

Kombinasjonen av telmisartan og ramipril ga ingen ytterligere fordeler framfor ramipril og telmisartan alene. Forekomst av kardiovaskulær mortalitet og mortalitet av alle årsaker var tallmessig høyere med kombinasjonen. I tillegg var det signifikant høyere forekomst av hyperkalemi, nyresvikt, hypotensjon og synkope i kombinasjonsgruppen. Derfor er bruk av kombinasjonen av telmisartan og ramipril ikke anbefalt i denne populasjonen.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) på pasienter 50 år eller eldre, som nylig hadde hatt akutt hjerneinfarkt, ble det observert en økt forekomst av sepsis med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]. Forekomsten av fatale tilfeller av sepsis var økt hos pasienter som tok telmisartan (0,33 %) sammenlignet med pasienter som tok placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerte økte forekomsten av sepsis i forbindelse med bruk av telmisartan kan enten være et tilfeldig funn eller relatert til en ukjent mekanisme.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak tiazidenes antihypertensive effekt er ikke fullstendig klarlagt. Tiazidene påvirker den renale tubulære reabsorpsjonen av elektrolytter og øker utskillelsen av natrium og klorid i omtrent samme grad. Den diuretiske virkningen av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronutskillelsen, noe som fører til økt tap av kalium og bikarbonat i urinen og redusert serumkalium. Samtidig administrering av telmisartan synes å motvirke dette kaliumtapet, sannsynligvis gjennom blokkade av renin-angiotensinaldosteronsystemet. Diuresen innsetter 2 timer etter inntak av hydroklortiazid og maksimal effekt kommer etter ca. 4 timer. Effekten vedvarer i 6-12 timer. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid fører til redusert kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten av den faste kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er foreløpig ikke kjent.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en

populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid og telmisartan synes ikke å påvirke hverandres farmakokinetikk hos friske individer.

Absorpsjon:

Telmisartan: Ved peroral administrering nås maksimal plasmakonsentrasjon av telmisartan 0,5-1,5 time etter inntak. Absolutt biotilgjengelighet for telmisartan 40 mg og 160 mg var henholdsvis 42 % og 58 %. Samtidig matinntak reduserer biotilgjengeligheten av telmisartan med en reduksjon i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) på ca. 6 % etter en dose på 40 mg og ca. 19 % etter 160 mg. Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat. Denne lille reduksjonen i AUC forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt.. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gjentatt dosering.

Hydroklortiazid: Ved peroral administrering av Tolucombi nås maksimal plasmakonsentrasjon av hydroklortiazid ca. 1,0-3,0 timer etter inntak. Basert på den kumulative renale utskillelsen av hydroklortiazid var den absolutte biotilgjengeligheten ca. 60 %.

Distribusjon:

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner ($> 99,5$ %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for telmisartan er ca. 500 liter, noe som indikerer binding også til vev.

Hydroklortiazid er 68 % bundet til plasmaproteiner og det tilsynelatende distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 liter/kg.

Biotransformasjon

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til farmakologisk inaktivt acylglukuronid.

Glukuronidet av morsubstansen er den eneste metabolitten identifisert i menneske. Etter en enkeltdose ^{14}C -merket telmisartan utgjør glukuronidet ca. 11 % av målt radioaktivitet i plasma. Cytokrom P450 isoenzymet deltar ikke i metabolismeringen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseres ikke i menneske.

Eliminasjon

Telmisartan: Etter intravenøs eller oral administrering av ^{14}C -merket telmisartan elimineres mesteparten av administrert dose (> 97 %) i fæces via gallen. Kun ubetydelige mengder gjenfinnes i urinen. Total plasmaclearance av telmisartan etter oral administrering er > 1500 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid er > 20 timer.

Hydroklortiazid utskilles nesten fullstendig i urinen som uforandret substans. Ca. 60 % av peroral dose elimineres innen 48 timer. Renal clearance er ca. 250-300 ml/min. Den terminale eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid er 10-15 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken til oralt administrert telmisartan er ikke-lineær for doser fra 20 til 160 mg, med mer enn proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen ($C_{\max}$ og AUC) med økende dose. Hydroklortiazid utviser lineær farmakokinetikk.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos eldre og pasienter under 65 år.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av telmisartan er vanligvis 2-3 ganger høyere hos kvinner enn hos menn. I kliniske utprøvinger ble det imidlertid ikke funnet noen signifikant økning i blodtryksrespons eller i insidens av ortostatisk hypotensjon hos kvinner. Ingen dosejustering er nødvendig. Det var en tendens til høyere plasmakonsentrasjoner av hydroklortiazid hos kvinner enn hos menn. Dette antas ikke å ha klinisk relevans.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal utskillelse bidrar ikke til eliminasjonen av telmisartan. Basert på begrenset erfaring hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-60 ml/min, gjennomsnittsverdi ca. 50 ml/min) er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Telmisartan elimineres ikke fra blodet ved hemodialyse. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eliminasjonshastigheten for hydroklortiazid redusert. I en typisk studie av pasienter med gjennomsnittlig kreatininclearance på 90 ml/min økte eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid. Hos pasienter uten egen nyrefunksjon er halveringstiden for eliminasjonen ca. 34 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biotilgjengelighet opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen ytterligere prekliniske studier er utført med det faste kombinasjonspreparatet 80 mg/25 mg.

Tidligere prekliniske sikkerhetsstudier med samtidig administrering av telmisartan og hydroklortiazid til normotensive rotter og hunder, viste doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå ingen effekter som ikke allerede er observert for hver av substansene alene. De toksikologiske funnene synes ikke å være relevante for human terapeutisk bruk.

Følgende skadelige effekter er velkjent fra prekliniske studier med ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister: Reduksjon av parametere for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin), økt plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi av jukstaklomerulære celler og gastrointestinale skader. Gastrointestinale sår kunne motvirkes/forbedres ved tillegg av oral saltvannsoppløsning og samling av dyrene i grupper. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Disse funnene synes å være et resultat av telmisartans farmakologiske aktivitet.

Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i in-vitro studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotte eller mus med telmisartan. Studier med hydroklortiazid har gitt usikre bevis for genotoksisk eller karsinogen effekt i visse eksperimentelle modeller.

For føtotoksisk potensiale av kombinasjonen telmisartan/hydroklortiazid se pkt. 4.6.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Hydroksypropylcellulose

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Mannitol
Meglumin
Povidon (K30)
Silika, kollodial vannfri
Natriumhydroksid (E524)
Natriumstearyl fumarat
Sorbitol (E420)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

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

Blister (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 tablett i en boks.

Blister (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 14 x 1 og 98 x 1 tablett i en boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 2013
Dato for siste fornyelse: 8. januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker€ ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

En oppdatert RMP skal sendes inn innen tidsfrist bestemt av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett.

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

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

Blister (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie):

14 x 1 tablett
98 x 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun på blister som inneholder 7 tabletter:

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett.

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

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

Blister (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie):

14 x 1 tablett
98 x 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun på blister som inneholder 7 tabletter:

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett.

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

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

Blister (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie):

14 x 1 tablett
98 x 1 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter
telmisartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun på blister som inneholder 7 tabletter:

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletter

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletter

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter

telmisartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tolucombi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tolucombi
3. Hvordan du bruker Tolucombi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tolucombi
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Tolucombi er og hva det brukes mot

Tolucombi er en kombinasjon av to virkestoffer, telmisartan og hydroklortiazid, i en tablett. Begge virkestoffene brukes til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Telmisartan tilhører en gruppe blodtrykksmedisiner som kalles angiotensin II-reseptorantagonister. Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen og dermed blodtrykket til å stige. Telmisartan virker ved å hemme effekten av angiotensin II slik at blodårene utvides og blodtrykket senkes.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe medisiner som kalles tiaziddiuretika, som øker utskillelsen av urin og fører til at blodtrykket senkes.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som enkelte ganger kan føre til hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) brukes til å behandle høyt blodtrykk (hypertensjon) hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med telmisartan alene.

Tolucombi (80 mg/25 mg) brukes til å behandle høyt blodtrykk (hypertensjon) hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med Tolucombi 80 mg/12,5 mg eller hos pasienter som tidligere har vært stabilisert med telmisartan og hydroklortiazid gitt hver for seg.

2. Hva du må vite før du bruker Tolucombi

Bruk ikke Tolucombi dersom:

- du er allergisk overfor telmisartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er allergisk overfor hydroklortiazid eller andre legemidler av sulfonamidtypen.

- du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Tolucombi tidlig i svangerskapet – se avsnitt om graviditet.)
- du har alvorlige leverproblemer som gallestase eller galleveisobstruksjon (problemer med tilstopping av lever og galleveiene og hindret avløp av galle fra galleblæren) eller annen alvorlig leversykdom.
- du har alvorlig nyresykdom.
- legen finner at du har lave kalium- eller høye kalsiumverdier i blodet som ikke blir bedre ved behandling.
- du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Tolucombi dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Tolucombi. Informer legen dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré, oppkast eller behandles med hemodialyse
- nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- nyrearteriestenose (innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene)
- leversykdom
- hjerteproblemer
- diabetes
- gikt (podagra)
- forhøyede aldosteronverdier (opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- systemisk lupus erythematosus (også kalt "lupus" eller "SLE"), en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen.
- virkestoffet hydroklortiazid kan føre til en sjelden reaksjon som resulterer i nedsatt syn og smerter i øyet. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer til uker etter at du begynner å bruke Tolucombi. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke blir behandlet.
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker Tolucombi.
- dersom du har hatt pusteproblemer eller problemer med lungene (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ta tatt hydroklortiazid tidligere. Dersom du utvikler noen form for alvorlig kortpustethet eller vanskeligheter med å puste etter å ha tatt Tolucombi, kontakt lege øyeblikkelig.

Snakk med lege før du bruker Tolucombi:

- dersom du tar digoksin
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren.

Du må informere din lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Tolucombi er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Behandling med hydroklortiazid kan forårsake ubalanse i elektrolyttene i kroppen. Typiske symptomer på forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen er munntørrehet, svakhet, sløvhets, døsighet, rastløshet, muskelsmerter eller kramper, kvalme, oppkast, trette muskler og unormalt hurtig

hjerterytme (hurtigere enn 100 slag pr. minutt). Informer legen hvis du får slike symptomer.

Informer også legen dersom du merker økt følsomhet i huden overfor sol, med symptomer på solbrenthet (som rødme, kløe, hevelse, blemmedannelse) som forekommer raskere enn vanlig.

Informer legen om at du tar Tolucombi dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Tolucombi kan ha dårligere blodtrykkssenkende effekt hos svarte pasienter.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Tolucombi».

Barn og ungdom

Tolucombi anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tolucombi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med Tolucombi:

- Legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan forårsake lave kaliumverdier i blodet (hypokalemi), slik som andre diuretika (vanndrivende tabletter), avføringsmidler (f. eks. lakserolje), kortikosteroider (f. eks. prednisolon), ACTH (et hormon), amfotericin (legemiddel mot soppinfeksjon), carbenoxolon (brukes til å behandle munnsår), benzylpenicillinnatrium (et antibiotikum) og salisylsyre og derivater
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, ACE-hemmere, ciklosporin (et legemiddel som hemmer immunreaksjonen) og andre legemidler slik som heparinnatrium (et legemiddel mot blodpropp)
- Legemidler som påvirkes av forandringer i kaliumnivåene i blodet, slik som hjertemedisiner (f.eks. digoksin) eller legemidler som kontrollerer hjerterytmen (f.eks. kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), legemidler mot psykiske lidelser (f. eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin) og andre legemidler som enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, pentamidin) eller enkelte legemidler til behandling av allergiske reaksjoner (f.eks. terfenadin)
- Legemidler til behandling av diabetes (insuliner eller orale midler som metformin)
- Kolestyramin eller kolestipol (legemidler som reduserer fettinnholdet i blodet)
- Legemidler som øker blodtrykket, slik som noradrenalin
- Muskelavslappende legemidler, slik som tubokurarin
- Kalsiumtilskudd og/eller vitamin D tilskudd
- Antikolinerge legemidler, slik som atropin eller biperiden (legemidler som brukes til behandling av en rekke tilstander, som kramper i mage og tarm, kramper i urinblæren, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelpemiddel ved bedøvelse)
- Amantadin (legemiddel til behandling av Parkinsons sykdom og også brukt til å behandle og forebygge visse virussykdommer)
- Andre blodtrykkssenkende legemidler, kortikosteroider, smertestillende midler (slik som ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler [NSAID]), legemidler til behandling av kreft, gikt eller leddgikt
- hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Tolucombi» og «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- Digoksin

Tolucombi kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler, eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin). Dessuten kan lavt blodtrykk

forverres av alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist. Du bør derfor rådføre deg med legen om du trenger å justere dosen av de andre legemidlene dine når du tar Tolucombi.

Effekten av Tolucombi kan reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroide betennelsesdempende legemidler, f.eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen).

Inntak av Tolucombi sammen med mat og alkohol

Du kan ta Tolucombi med eller uten mat.

Unngå å bruke alkohol før du har snakket med legen din. Alkohol kan få blodtrykket ditt til å falle ytterligere og/eller øke risikoen for at du blir svimmel eller føler at du vil besvime.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Tolucombi før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Tolucombi. Tolucombi er ikke anbefalt i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Snakk med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme. Tolucombi er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimle eller trette når de tar Tolucombi. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg svimmel eller trett.

Tolucombi inneholder laktose, sorbitol og natrium

Dersom legen din har fortalt at du er intolerant for enkelte sukkerarter skal du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg inneholder 147,04 mg sorbitol i hver tablett. Dette tilsvarer 5 mg/kg/dag, hvis kroppsvekten er 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg og Tolucombi 80 mg/25 mg inneholder 294,08 mg sorbitol i hver tablett. Dette tilsvarer 5 mg/kg/dag, hvis kroppsvekten er 58,8 kg.

Pasienter som veier 58,8 kg eller mindre må ta hensyn til at sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du (eller barnet ditt) har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du (eller barnet ditt) tar eller mottar eller dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tolucombi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har foreskrevet. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 1 tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Du kan ta Tolucombi med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke. Det er viktig at du tar Tolucombi hver dag, inntil legen bestemmer noe annet.

Hvis du har problemer med leverfunksjonen bør dosen normalt ikke overskride 40 mg/12,5 mg én gang daglig.

Dersom du tar for mye av Tolucombi

Hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter, kan du oppleve symptomer som lavt blodtrykk og hurtig hjerterytme. Langsom hjerterytme, svimmelhet, oppkast, nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt, har også blitt rapportert. På grunn av hydroklortiazidkomponenten, kan merkbart lavt blodtrykk og lave kaliumverdier i blodet forekomme, noe som kan føre til kvalme, søvnighet og muskelkramper og/eller uregelmessig hjerterytme ved samtidig bruk av legemidler som digitalis eller visse legemidler til behandling av hjertearytmier. Kontakt lege, apotek eller sykehus umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Tolucombi

Dersom du har glemt å ta en dose, tar du den bare så snart du husker det og fortsetter deretter som før. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. Du *skal ikke* ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis* (ofte kalt "blodforgiftning"), er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen, raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), blemmedannelse og avskalling av hudens øvre lag (toksisk epidermal nekrolyse); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter) eller forekommer med ukjent frekvens (toksisk epidermal nekrolyse), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Tolucombi.

Mulige bivirkninger av Tolucombi:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter):
Svimmelhet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):
Reduserte kaliumverdier i blodet, angst, besvimelse (synkope), kriblende og stikkende følelse i huden (parestesier), følelse av å rotere (vertigo), hurtig hjerterytme (takykardi), forstyrrelser i hjerterytmen, lavt blodtrykk, plutselig fall i blodtrykk når du reiser deg, kortpustethet (dyspné), diaré, munntørrehet, gass i magen, ryggsmarter, muskelspasmer, muskelsmerter, erektil dysfunksjon (manglende evne til å få eller opprettholde ereksjon), brystmerter, forhøyede urinsyreverdier i blodet påvist i laboratorietester.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):
Betennelse i luftveiene (bronkitt), aktivering eller forverring av systemisk lupus erythematosus (en sykdom hvor kroppens immunsystem angriper kroppen og som forårsaker leddsmerter, hudutslett og feber), sår hals, bihulebetennelse, depresjon, innsovningsproblemer (insomni), nedsatt syn, pusteproblemer, magesmerter, forstoppelse, oppblåsthet (dyspepsi), kvalme (oppkast), betennelse i magen (gastritt), unormal leverfunksjon (japanske pasienter har større sannsynlighet for å oppleve denne bivirkningen), rødme i huden (erytem), allergiske reaksjoner som kløe eller hudutslett, økt svetting, elveblest (urtikaria), leddsmerter (artragi) og smerter i armer og ben, muskelkramper, influensalignende sykdom, smerte, lave natriumverdier, forhøyede verdier av kreatinin, leverenzymmer

eller kreatininkinase i blodet.

Bivirkninger rapportert for et av virkestoffene kan være potensielle bivirkninger for Tolucombi, selv om de ikke er observert i kliniske studier med dette preparatet.

Telmisartan

Hos pasienter som kun bruker telmisartan er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

Øvre luftveisinfeksjon (f.eks. sår hals, bihulebetennelse, forkjølelse), urinveisinfeksjon, mangel på røde blodlegemer (anemi), høye kaliumverdier, langsom hjerterytme (bradykardi), nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt, svakhet, hoste.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

Lavt antall blodplater (trombocytopeni), økning i visse typer hvite blodlegemer (eosinofili), alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, legemiddelindusert hudutslett), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), urolig mage, eksem (en hudlidelse), artrose, senebetennelse, redusert hemoglobin (et blodprotein), søvnighet.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 pasienter):

Progressiv arrdannelse av lungevev (interstitiell lungesykdom)**.

*Hendelsen kan være tilfeldig eller det kan skyldes en mekanisme man for tiden ikke kjenner.

**Tilfeller av interstitiell lungesykdom har vært rapportert etter markedsføring, i en tidsmessig tilknytning til inntak av telmisartan. En årsakssammenheng har imidlertid ikke blitt fastslått.

Hydroklortiazid

Hos pasienter som kun bruker hydroklortiazid er følgende bivirkninger rapportert i tillegg:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter):

Kvalme, lavt magnesiumnivå i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter):

Redusert antall blodplater, med økt risiko for blødning eller blåmerker (små rød-lilla merker i huden eller annet vev, forårsaket av blødning), høyt kalsiumnivå i blodet, hodepine.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 pasienter):

Økt pH (forstyrret syre-base-balanse) grunnet lavt nivå av klorid i blodet, akutt lungesviktsyndrom (symptomer inkluderer alvorlig kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Bivirkninger av ukjent frekvens (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Betennelse i spyttkjertelen, hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), færre (eller ingen) blodceller, inkludert lavt antall røde og hvite blodlegemer, alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon), nedsatt eller manglende appetitt, rastløshet, ørhet, tåkesyn eller gulaktig syn, nedsatt syn og smerter i øyet (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt myopi eller akutt trangvinkel glaukom), betennelse i blodårene (nekrotiserende vaskulitt), betennelse i bukspyttkjertelen, urolig mage, gulfarging av hud eller øyne (gulsott), lupus-lignende syndrom (en tilstand som ligner på systemisk lupus erythematosus hvor kroppens immunsystem angriper kroppen), hudsykdommer som betennelse i hudens blodkar, økt følsomhet for sollys, utslett, rødhet i huden, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavflassing, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svakhet, betennelse i nyrene eller nedsatt nyrefunksjon, sukker i urinen (glykosuri), feber, forstyrrelse i elektrolyttbalansen, høye kolesterolverdier i blodet, redusert blodvolum, økte nivåer av glukose i blod, vanskeligheter med å kontrollere glukosenivåene i blod/urin hos pasienter med diabetes mellitus, eller fettstoffer i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tolucombi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og bliseret etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tolucombi

- Virkestoffer er telmisartan og hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydroklortiazid.
- Andre innholdsstoffer er: hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, mannitol, meglumin, povidon (K30), rødt jernoksid (E172) – kun i 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg tablettene, silika, kollodial vannfri, natriumhydroksid (E524), natriumstearyl fumarat, sorbitol (E420) og gult jernoksid (E172) – kun i 80 mg/25 mg tablettene. Se avsnitt 2 "Tolucombi inneholder laktose, sorbitol og natrium".

Hvordan Tolucombi ser ut og innholdet i pakningen

40 mg/12,5 mg tabletter: Hvite til hvitaktige eller hvite med rosaskjær på den ene siden og rosamarmorerte på motsatt side av den bikonvekse, ovale tosjiktstabletten. Tablettstørrelsen er 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg tabletter: Hvite til hvitaktige eller hvite med rosaskjær på den ene siden og rosamarmorerte på motsatt side av den bikonvekse, ovale tosjiktstabletten. Tablettstørrelsen er 18 mm x 9 mm.

80 mg/25 mg tabletter: Hvite til gulhvite på den ene siden og gulmarmorerte på motsatt side av den bikonvekse, ovale tosjiktstabletten. Tablettstørrelsen er 18 mm x 9 mm.

Blister (OPA/Al/PVC folie//Al folie): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 tablett i en boks.

Blister (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 14 x 1 og 98 x 1 tablett i en boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tηλ: + 357 24 651 882

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

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.