

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletter

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

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

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

### Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 40 mg/12,5 mg tablet indeholder 57 mg lactose (som monohydrat) og 147,04 mg sorbitol (E420).

Hver 80 mg/12,5 mg tablet indeholder 114 mg lactose (som monohydrat) og 294,08 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

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

Tolaget, bikonveks, oval tablet, hvid til næsten hvid eller svagt lyserød på den ene side og lyserød marmoreret på den anden side, tabletdimensioner 15 mm x 7 mm.

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

Tolaget, bikonveks, oval tablet, hvid til næsten hvid eller svagt lyserød på den ene side og lyserød marmoreret på den anden side, tabletdimensioner 18 mm x 9 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Fastdosiskombinationen Tolucombi (40 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorthiazid og 80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorthiazid) er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Tolucombi bør tages af patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene. Individuel dosistitrering med hver af de to komponenter anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg én gang dagligt er til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg én gang dagligt er til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan 80 mg.

### *Nedsat nyrefunktion*

Periodisk monitorering af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 4.4).

### *Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion bør dosis ikke overskride Tolucombi 40 mg/12,5 mg én gang dagligt. Tolucombi må ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

### *Pædiatrisk population*

Tolucombi's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Tolucombi tabletter administreres oralt én gang daglig med væske, med eller uden mad.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for andre derivater af sulphonamid (hydrochlorthiazid er et sulphonamidderivat).
- Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Galdeophobning i galdegange og galdeobstruktion.
- Svært nedsat leverfunktion.
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min).
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi.

Samtidig brug af Tolucombi og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Graviditet

Behandling med AIIRA'er bør ikke initieres under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIRA'er anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet konstateres, bør behandling med AIIRA'er seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Nedsat leverfunktion

Tolucombi bør ikke gives til patienter med kolestase, biliære obstruktive sygdomme eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3), idet telmisartan overvejende udskilles med galden. Hos disse patienter kan man forvente at se nedsat hepatisk clearance af telmisartan.

Desuden skal Tolucombi anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom, idet små forskydninger i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk coma. Der er ingen klinisk erfaring med brug af Tolucombi til patienter med nedsat leverfunktion.

### Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral

nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

#### Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Tolucombi må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der er ingen erfaring med anvendelse af Tolucombi til patienter, der kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Erfaringer med Tolucombi er begrænsede hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og derfor anbefales periodisk kontrol af serumværdierne for kalium, kreatinin og urinsyre. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan thiazid medføre azotæmi.

#### Intravaskulær hypovolæmi

Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, som har for lavt volumen i blodbanen eller natriummangel på grund af kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande bør korrigeres, før behandling med Tolucombi initieres.

#### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati..

#### Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (f.eks. patienter med svær højresidig hjerteinsufficiens eller tilgrundliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.8).

#### Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Derfor frarådes brug af Tolucombi.

#### Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved brug af andre vasodilatatorer bør særlig forsigtighed udvises hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Metaboliske og endokrine virkninger

Thiazidbehandling kan svække glucosetolerancen, mens hypoglykæmi kan forekomme hos diabetikere, der får insulin- eller antidiabetisk behandling. Derfor bør monitorering af glucose hos disse patienter overvejes, og dosisjusteringer af insulin eller antidiabetikakan være nødvendig. En latent diabetes mellitus kan eventuelt blive manifest ved thiazidbehandling.

Stigning i kolesterol- og triglyceridniveauerne kan optræde i forbindelse med thiaziddiuretikabehandling. Der er dog kun rapporteret om minimal eller ingen påvirkning ved den mængde thiazid (12,5 mg), som findes i Tolucombi. Hyperurikæmi kan optræde, ligesom arthritis urica kan udløses hos nogle patienter i thiazidbehandling.

#### Forstyrrelser i elektrolytbalancen

Som hos andre patienter i behandling med diuretika skal der regelmæssigt foretages bestemmelse af serumelektrolytter.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (bl.a. hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller

elektrolytforstyrrelser er mundtørhed, tørst, asteni, sløvhed, døsighed, uro, muskelsmerter eller kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale problemer i form af kvalme eller opkastning (se pkt. 4.8).

- Hypokaliæmi

Hypokaliæmi kan forekomme ved anvendelse af thiaziddiuretika, men samtidig behandling med telmisartan kan reducere den diuretika-inducerede hypokaliæmi. Der er større risiko for at få hypokaliæmi for patienter med levercirrose, med kraftig diurese eller med for lille indtag af elektrolytter samt for patienter, der får kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- Hyperkaliæmi

Omvendt kan hyperkaliæmi optræde på grund af telmisartans antagonistiske effekt på angiotensin II (AT1)-receptorerne. Skønt der ikke er set nogen klinisk signifikant hyperkaliæmi i forbindelse med Tolucombi, så omfatter risikofaktorerne for udvikling af hyperkaliæmi blandt andet nyreinsufficiens og/eller hjertesvigt samt diabetes mellitus. Kaliumbesparende diuretika, kaliumsupplementer eller kaliumholdige saltsubstitutter skal indgives med forsigtighed sammen med Tolucombi (se pkt. 4.5).

- Hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose

Der er intet, der tyder på, at Tolucombi kan reducere eller forhindre diuretika-forårsaget hyponatriæmi. Klorid mangelsymptomer er sædvanligvis milde og kræver normalt ingen behandling.

- Hypercalciæmi

Thiaziderne kan reducere udskillelsen af calcium i urinen og forårsage en intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium, uden andre forstyrrelser i calciumstofskiftet. Tydelig hypercalciæmi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiaziderne skal seponeres, inden der foretages undersøgelser af biskjoldbruskkirtlernes funktion.

- Hypomagnesiæmi

Det har vist sig, at thiazider øger magnesiumudskillelsen i urinen, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi (se pkt. 4.5).

Lactose, sorbitol og natrum

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg indeholder 147,04 mg sorbitol pr. tablet, svarende til 5 mg/kg/dag, hvis kropsvægten er 29,8 kg. Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg indeholder 294,08 mg sorbitol pr. tablet, svarende til 5 mg/kg/dag, hvis kropsvægten er 58,8 kg. Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig. Patienter, der vejer 58,8 kg eller derunder med arvelig fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Etniske forskelle

Som ved alle andre angiotensin II-receptorantagonister synes telmisartan at virke mindre blodtryksænkende hos negroide end hos ikke-negroide personer. Dette skyldes muligvis en hyppigere forekomst af lavt reniniveau i den hypertensive negroide population.

### Andet

Som ved andre antihypertensiva kan en for kraftig reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi (slagtilfælde).

### Generelt

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan både forekomme hos patienter, som har, og hos patienter, som ikke har allergi eller bronkial astma i anamnesen. Dog er de mere sandsynlige hos førstnævnte patientgruppe. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret ved anvendelsen af thiaziddiuretika herunder hydrochlorthiazid.

Der er set tilfælde af lysoverfølsomhed med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis en lysoverfølsomhedsreaktion forekommer. Hvis fornyet indgift af diuretika er nødvendig anbefales det, at beskytte eksponerede områder mod solen og mod kunstig UVA.

### Choroidal effusion, akut myopi og snærvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, et sulfonamid, kan medføre en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen.

### Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

### Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Tolucombi seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig behandling med lithium og ACE-hæmmere. I sjældne tilfælde er dette også set ved behandling med angiotensin II-receptorantagonister (som Tolucombi). Samtidig administration af lithium og Tolucombi kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithium.

Lægemidler, der forbindes med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium, salicylsyre

og derivater).

Hvis disse stoffer gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kaliumplasmaniveauet. Disse lægemidler kan øge hydrochlorthiazids påvirkning af serumkalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som kan øge kaliumniveauet eller udløse hyperkaliæmi (f.eks. ACE-hæmmere, kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, saltsubstitutter der indeholder kalium, ciclosporin eller andre lægemidler, f.eks. heparin-natrium)

Hvis disse lægemidler gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartankombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Erfaringer med andre lægemidler, som hæmmer renin-angiotensinsystemet viser, at samtidig brug af ovennævnte produkter kan føre til stigning i serumkalium. En sådan samtidig brug må derfor frarådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Når Tolucombi anvendes sammen med lægemidler, hvis effekt påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (såsom digitalisglykosider, antiarytmika) bør serumkalium og EKG monitoreres. Samme anbefaling gælder for nedenstående "torsades de pointes"-inducerende lægemidler (herunder visse antiarytmika), hvor hypokaliæmi er en prædisponerende faktor.

- klasse Ia-antiarytmika, (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- klasse III-antiarytmika, (f.eks. amiodaron, sotalol, doftilid, ibutilid)
- visse antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin)
- sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

Digitalisglykosider

Thiazidbetinget hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede arytmier (se pkt. 4.4).

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin- $C_{max}$  (49 %) og  $-C_{min}$  (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Andre antihypertensiva

Telmisartan kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Antidiabetika (orale præparater og insuliner)

Dosisjustering af antidiabetika kan blive nødvendig (se pkt. 4.4).

Metformin

Metformin skal bruges med forsigtighed: Risikoen for laktacidose forårsaget af et muligt funktionelt nyresvigt i forbindelse med hydrochlorthiazid.

Colestyramin og colestipolresiner

Absorptionen af hydrochlorthiazid svækkes ved tilstedeværelsen af anioniske resiner.

Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'ere)

NSAID'ere (f.eks. acetylsalicylsyre i doser beregnet til anti-inflammatorisk behandling, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID'ere) kan hos nogle patienter nedsætte den diuretiske, natriuretiske

og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika og den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister.

Samtidig behandling med angiotensin II-receptorantagonister og stoffer der hæmmer cyclo-oxygenasen, kan medføre en yderligere svækkelse hos nogle patienter, der allerede har nedsat nyrefunktion (dehydrering, alder). Der kan opstå akut nyresvigt, som i de fleste tilfælde er reversibelt. Derfor bør samtidig behandling foregå under nøje overvågning, især af ældre patienter. Patienterne skal indtage tilstrækkeligt med væske, og den behandlende læge bør være opmærksom på nødvendigheden af at monitorere nyrefunktionen ved initiering af behandlingen og regelmæssigt derefter.

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  af ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

#### Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin)

Virningen af pressor-aminer kan være forringet.

#### Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubocurarin)

Virningen af ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan forstærkes af hydrochlorthiazid.

#### Lægemedler, der anvendes til behandling af urinsyreigt (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af urikosuriske midler kan være nødvendig, idet hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. Øgning af probenecid- eller sulfinpyrazondosis kan være nødvendig. Samtidig indgift af thiazid kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

#### Calciumsalte

Thiaziddiuretika kan øge serumcalciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemidler (fx D-vitamin), skal serumcalcium monitoreres og calciumdoseringen justeres herefter.

#### Betablokkere og diazoxid

Thiazider kan øge den hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet og mavetømmningshastigheden.

#### Amantadin

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger ved behandling med amantadin.

#### Cytotoksiske lægemidler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider kan formindske cytotoksiske lægemidlers udskillelse gennem nyrerne og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Følgende præparater har farmakologiske egenskaber, der kan forventes at forstærke den hypotensive effekt af alle antihypertensiva, herunder telmisartans: Baclofen, amifostin.

Endvidere kan ortostatisk hypotension forværres af alkohol, barbiturater, narkotika eller antidrepressiva.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

#### Angiotensin II-receptorantagonister(AIIRA'er)

Anvendelse af AIIRA'er kan ikke anbefales i 1. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4).
---

Anvendelse af AIIRA'er er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).
--

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Tolucombi til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist



reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i 1. trimester af graviditeten har ikke været konklusive; en lille risikostigning kan dog ikke udelukkes. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen ved angiotensin II-receptorhæmmere (AIIRA'er), kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative anithypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med AIIRA'er seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIRA'er i 2. og 3. trimester vides at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Hvis eksponering for AIIRA'er har fundet sted fra 2. trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet. Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRA'er, bør observeres omhyggeligt for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

#### *Hydrochlorthiazid*

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, specielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af denne i andet og tredje trimester kompromittere føto-placental perfusion og kan forårsage føtale og neonatale bivirkninger som ikterus, forstyrrelser af elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid må ikke bruges mod graviditetsødem, forhøjet blodtryk under graviditet eller svangerskabsforgiftning på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion uden gavnlige virkning på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder med undtagelse af sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

#### Amning

##### *Angiotensin II-receptor-antagonister (AIIRA'er)*

Da der ikke er tilgængelig information vedrørende anvendelse af Tolucombi under amning, frarådes det at anvende Tolucombi, og alternative behandlinger med en mere kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under amning foretrækkes, især hvis barnet er nyfødt eller præmaturligt.

#### *Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i store doser medfører voldsomme diureser og kan hæmme mælkeproduktionen. Det frarådes at anvende Tolucombi i ammeperioden. Hvis Tolucombi anvendes ved amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

#### Fertilitet

I prækliniske studier blev der ikke påvist nedsat fertilitet hos hunner eller hanner ved brug af telmisartan og hydrochlorothiazid.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Tolucombi kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan lejlighedsvis forekomme svimmelhed eller døsigthed ved behandling med Tolucombi.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den almindeligst rapporterede bivirkning er svimmelhed. Alvorligt angioødem kan forekomme i sjældne tilfælde ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

I randomiserede, kontrollerede forsøg med alt i alt 1471 patienter, var den totale rapporterede forekomst af bivirkninger ved brug af telmisartan/hydrochlorthiazid (835 patienter) sammenlignelig med forekomsten for telmisartan alene (636 patienter). Hyppigheden af bivirkninger var ikke dosisrelateret og der var ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race.

#### Tabuleret sammendrag af bivirkninger

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der forekom hyppigere ( $p \leq 0,05$ ) for telmisartan plus hydrochlorthiazid end for placebo i de kliniske forsøg. Bivirkninger, der er kendt for de enkelte komponenter, men som ikke er forekommet i de kliniske forsøg, kan forekomme ved behandling med Tolucombi.

Bivirkningerne er opdelt efter organklasse og opført efter hyppighed ud fra følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

#### Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: Bronkit, faryngit, sinuit

#### Immunsystemet

Sjælden: Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus<sup>1</sup>

#### Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Hypokaliæmi

Sjælden: Hyperurikæmi, hyponatræmi

#### Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Angst

Sjælden: Depression

#### Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed

Ikke almindelig: Synkope, paræstesi

Sjælden: Søvnløshed, søvnforstyrrelser

#### Øjne

Sjælden: Synsforstyrrelser, sløret syn

#### Øre og labyrint

Ikke almindelig: Vertigo

#### Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi, arytm

#### Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Hypotension, ortostatisk hypotension

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø

Sjælden: Åndedrætsbesvær (inklusive pneumonit og lungeødem)

Mave-tarm-kanalen  
Ikke almindelig: Diarré, mundtørhed, flatulens  
Sjælden: Abdominal smerter, obstipation, dyspepsi, opkastning, gastrit

Lever og galdeveje  
Sjælden: Unormal leverfunktion/leversygdom<sup>2</sup>

Hud og subkutane væv  
Sjælden: Angioødem (også med fatal udfald), erytem, pruritus, udslæt, hyperhidrose, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv  
Ikke almindelig: Rygsmerter, muskelspasmer, myalgi  
Sjælden: Artralgi, muskelkramper, smerter i ekstremiteter

Det reproduktive system og mammae  
Ikke almindelig: Erektile dysfunktion

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  
Ikke almindelig: Brystsmerter  
Sjælden: Influenzalignende symptomer, smerter

Undersøgelser  
Ikke almindelig: Forhøjet urinsyre i blodet  
Sjælden: Forhøjet serumkreatinin, forhøjet kreatinphosphokinase i blodet, forhøjede leverenzzymer

1: Baseret på erfaringer efter markedsføringen

2: For yderligere beskrivelse, se underafsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

#### *Yderligere oplysninger om de enkelte komponenter*

Tidligere rapporterede bivirkninger for de enkelte indholdsstoffer kan også være potentielle bivirkninger i forbindelse med Tolucombi, selvom de ikke er observeret i kliniske forsøg med dette produkt.

#### Telmisartan:

Bivirkningerne forekom med samme hyppighed hos patienterne i placebo- og i telmisartangruppen.

I placebo-kontrollerede forsøg var den samlede forekomst af bivirkninger, som blev rapporteret i forbindelse med telmisartan (41,4 %) sædvanligvis sammenlignelig med placebo (43,9 %). Følgende bivirkninger er samlet fra alle kliniske forsøg med patienter behandlet med telmisartan for hypertension eller med patienter på 50 år eller ældre med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

#### Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig: Infektion i øvre luftveje, urinvejsinfektion herunder cystitis  
Sjælden: Sepsis inklusive sepsis med fatalt udfald<sup>3</sup>

#### Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Anæmi  
Sjælden: Eosinofili, trombocytopeni

#### Immunsystemet

Sjælden: Overfølsomhed, anafylaktiske reaktioner

#### Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Hyperkaliæmi

Sjælden:	Hypoglykæmi (hos diabetes patienter)
Hjerte	
Ikke almindelig:	Bradykardi
Nervesystemet	
Sjælden:	Somnolens
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig:	Hoste
Meget sjælden:	Interstitial lungesygdom <sup>3</sup>
Mave-tarmkanalen	
Sjælden:	Gastrointestinalt ubehag
Hud og subkutane væv	
Sjælden:	Eksem, medikamentelt udslæt, toksisk hududslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Sjælden:	Artrose, senesmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Asteni
Undersøgelser	
Sjælden:	Nedsat hæmoglobin

3: For yderligere beskrivelse, se underafsnittet ”*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*”

#### Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid kan forårsage eller forværre hypovolæmi, som kan føre til elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger af ukendt hyppighed er rapporteret ved brug af hydrochlorthiazid alene:

Infektioner og parasitære sygdomme	
Ikke kendt:	Sialoadenit
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Ikke kendt:	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)
Blod og lymfesystem	
Sjælden:	Trombocytopeni (nogle gange med purpura)
Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, knoglemarvssvigt, leukopeni, neutropeni, agranulocytose,
Immunsystemet	
Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed
Det endokrine system	
Ikke kendt:	Utilstrækkelig diabetes mellitus kontrol
Metabolisme og ernæring	
Almindelig:	Hypomagnesiæmi

Sjælden:	Hypercalcæmi
Meget sjælden:	Hypochloræmisk alkalose
Ikke kendt:	Anoreksi, nedsat appetit, forstyrrelser i elektrolytbalancen, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hypovolæmi
Psykiske forstyrrelser	
Ikke kendt:	Rastløshed
Nervesystemet	
Sjælden:	Hovedpine
Ikke kendt:	Svimmelhed
Øjne	
Ikke kendt:	Xantopsi, choroidal effusion, akut myopi, akut snærvinklet glaukom
Vaskulære sygdomme	
Ikke kendt:	Nekrotiserende vaskulit
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget sjælden:	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
Mave-tarmkanalen	
Almindelig:	Kvalme
Ikke kendt:	Pankreatit, gastrointestinalt ubehag
Lever og galdeveje	
Ikke kendt:	Hepatocellulær gulsot, kolestatisk gulsot
Hud og subkutant væv	
Ikke kendt:	Lupus-lignende syndrom, lysfølsomhedsreaktion, kutan vaskulit, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt:	Svaghed
Nyre og urinveje	
Ikke kendt:	Interstitiel nefrit, nedsat nyrefunktion, glukosuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke kendt:	Pyreksi
Undersøgelser	
Ikke kendt:	Forhøjede triglycerider

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Unormal leverfunktion/leversygdom

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom fra post-marketing erfaring for telmisartan, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter er mere udsatte for at få sådanne bivirkninger.

##### Sepsis

I PROfESS-studiet blev set en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo. Observationen kan være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt (se også pkt. 5.1).

##### Interstitiel lungesygdom

Efter markedsføring er der set tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter i behandling med telmisartan uden at der dog er fastslået en årsagssammenhæng.

#### Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der er begrænset information for telmisartan i forbindelse med overdosis hos mennesker. Det er ikke klarlagt, i hvilket omfang hydrochlorthiazid kan fjernes ved hæmodialyse.

#### Symptomer

De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering var hypotension og takykardi; også bradykardi, svimmelhed, opkastning, forhøjelse i serum-kreatinin og akut nyresvigt er set. Overdosering med hydrochlorthiazid medfører elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypokloræmi) og hypovolæmi pga. overdreven diurese. De hyppigst forekommende tegn og symptomer på overdosis er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan ved samtidig brug af digitalisglykosider eller visse antiarytmika resultere i muskelkramper og/eller accentueret arytmi.

#### Behandling

Telmisartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Patienten bør monitoreres nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er forløbet siden indtagelse og af symptomernes sværhedsgrad. Provokeret opkastning og/eller ventrikelskylning er mulige behandlinger. Aktivt kul kan ofte med fordel anvendes ved behandlingen af overdosis. Serumelektrolytter og kreatinin skal bestemmes regelmæssigt. Ved hypotension skal patienten lægges i rygleje, og der skal hurtigt gives salt- og væskesubstitution.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler virkning på renin-angiotensin-systemet; angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, ATC-kode: C09DA07

Tolucombi er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan og thiazidet hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning, og reducerer blodtrykket i højere grad end de enkelte lægemidler hver for sig. Tolucombi administreret én gang dagligt giver en effektiv og jævn reduktion i blodtrykket i hele det terapeutiske dosisinterval.

#### Virkningsmekanisme

Telmisartan er en oralt administreret effektiv specifik angiotensin II-receptorsubtype 1(AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan displacerer angiotensin II med meget høj affinitet fra dets bindingssted på AT<sub>1</sub>-receptorsubtypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ingen partiel agonistaktivitet ved AT<sub>1</sub>-receptoren. Telmisartan bindes selektivt til AT<sub>1</sub>-receptoren. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT<sub>2</sub> og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteronniveauet sænkes med telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke human plasmarenin, og det blokerer ikke ionkanalerne. Telmisartan hæmmer ikke "angiotensin-converting-enzyme" (kininase-II-enzymet), som også nedbryder bradykinin. Derfor forventes det ikke, at

bradykininmedierede bivirkninger potenseres.

En dosis på 80 mg telmisartan givet til raske frivillige hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-provokeret blodtryksforhøjelse. Denne hæmmende effekt vedvarer i mere end 24 timer og kan måles i op til 48 timer.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag thiaziddiuretikas antihypertensive effekt kendes ikke fuldstændigt. Thiaziderne påvirker den renale tubulære mekanisme, der styrer elektrolytreabsorption, med en direkte øgning af udskillelsen af natrium og klorid i omtrent lige store mængder. Hydrochlorthiazids diuretiske virkning reducerer plasmavolumen, øger plasmareninaktiviteten og aldosteronsekretionen, med deraf følgende øget udskillelse af kalium og bikarbonat i urinen, samt sænket serumkalium. Sandsynligvis pga. blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet synes telmisartan at modvirke det kaliumtab, der er forbundet med disse diuretika. Med hydrochlorthiazid starter diuresen i løbet af 2 timer, og den maksimale effekt ses efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### Behandling af essentiel hypertension

Efter administration af den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive effekt gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtrykket opnås generelt 4-8 uger, efter behandlingen er påbegyndt og fastholdes gennem langtidsbehandling. Den antihypertensive effekt holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som påvist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet ved målinger, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis (trough/peak ratio var over 80% efter dosering af 40 mg og 80 mg telmisartan i alle placebokontrollerede kliniske forsøg).

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske forsøg, der sammenlignede telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludselig seponering af telmisartan, vil blodtrykket gradvist returnere til værdierne fra før behandlingsstart over en periode på flere dage, uden at der ses tegn på "rebound"-hypertension. Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med telmisartan end hos dem, der blev behandlet med ACE-hæmmere i kliniske forsøg, som direkte sammenlignede disse to antihypertensive behandlinger.

#### Kardiovaskulær forebyggelse

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) sammenlignede virkningen af telmisartan, ramipril og kombinationen af telmisartan og ramipril på kardiovaskulære hændelser hos 25.620 patienter. Patienterne tilhørte alle en population med risiko for at få en kardiovaskulær hændelse. De var 55 år eller ældre og havde en anamnese med koronararteriesygdom, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), perifer arteriel sygdom eller diabetes mellitus type 2 med organpåvirkning (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri).

De tre randomiseringsgrupper var følgende: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) eller en kombination af telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8.502). Patienterne blev fulgt i gennemsnitligt 4,5 år.

Telmisartan havde samme virkning som ramipril mht. reduktion i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt). Forekomsten af hændelser svarende til det primære endepunkt var ens for telmisartan (16,7 %) og ramipril (16,5 %). Hazard ratio for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10; p (non-inferioritet) = 0,0019 ved en margin på 1,13). Død af alle årsager var 11,6 % henholdsvis 11,8 % for telmisartan- og ramiprilbehandlede patienter.

Mht. det prædefinerede sekundære endepunkt (reduktion af kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) – som var identisk med det primære endepunkt i HOPE-studiet (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) - blev telmisartan fundet ligeværdigt med ramipril [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08; p (non-inferioritet) = 0,0004)]. I HOPE-studiet blev virkningen af ramipril vs. placebo undersøgt.

I TRANSCEND-studiet randomiseredes patienter, der var intolerante over for ACE-hæmmere, men i øvrigt med de samme inklusionskriterier som i ONTARGET-studiet, til enten 80 mg telmisartan (n = 2.954) eller placebo (n = 2.972). Begge blev givet i tillæg til standardbehandling. Behandlingsperioden var i gennemsnit 4 år og 8 måneder. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt) [15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen med en hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Der var evidens for en fordel ved telmisartan i forhold til placebo i det præspecificerede sekundære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) [0,87 (95 % CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Der var ikke evidens for reduktion af kardiovaskulær mortalitet i forhold til placebo (hazard ratio 1,03, CI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem blev sjældnere rapporteret af patienter behandlet med telmisartan end af patienter behandlet med ramipril, mens hypotension oftere blev rapporteret af patienter behandlet med telmisartan.

Kombinationen af telmisartan og ramipril havde ikke nogen additiv virkning i forhold til ramipril og telmisartan alene. Kardiovaskulær død eller død af andre årsager var numerisk højere ved kombinationen. Derudover fandtes en signifikant højere incidens af hyperkaliæmi, nyresvigt, hypotension og synkope med kombinationsbehandlingen. Kombination af ramipril og telmisartan kan derfor ikke anbefales til denne patientpopulation.

I forsøget "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) hos patienter på 50 år og ældre, som for nylig har oplevet stroke, blev der observeret en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs 0,49 % [RR 1,43 (95 % sikkerhedsinterval 1,00-2,06)]; incidensen af letale sepsistilfælde var øget hos patienter, som fik telmisartan (0,33 %) vs. patienter, som fik placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % sikkerhedsinterval 1,14-3,76)]. Den observerede øgede forekomst af sepsis forbundet med brugen af telmisartan kan enten være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i



aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Epidemiologiske forsøg har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten af en fastdosiskombination af telmisartan/HCT på dødelighed og kardiovaskulær morbiditet er indtil videre ukendt.

#### Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid ( $\geq 50.000$  mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Samtidig indgift af hydrochlorthiazid og telmisartan har hos raske personer ingen indflydelse på de to lægemidlers farmakokinetik.

#### Absorption

Telmisartan: Ved peroral administration opnås peak-koncentrationerne af telmisartan i løbet af 0,5-1,5 time efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed for telmisartan for 40 mg og 160 mg var hhv. 42% og 58%. Når telmisartan indtages sammen med føde, sker der en reduktion i arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) på ca. 6% med 40 mg tabletten og på ca. 19% ved en dosis på 160 mg. 3 timer efter indgiften er plasmakoncentrationerne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller med føde. Den lille reduktion i AUC forventes ikke at forårsage en reduktion i terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gentagen indgift.

Hydrochlorthiazid: Ved peroral administration af Tolucombi nås peak-koncentrationerne af hydrochlorthiazid i løbet af 1,0-3,0 time efter indgift. Baseret på den kumulative nyreudskillelse af hydrochlorthiazid var den absolutte biotilgængelighed ca. 60%.

#### Distribution

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner (>99,5%), hovedsagelig albumin og alfa-I-syre glycoprotein. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for telmisartan er ca. 500 l, hvilket tyder på ekstra vævsbinding.

68% af hydrochlorthiazidet er bundet i plasma, og det tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

#### Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugering, hvor der dannes et farmakologisk inaktivt acylglucuronid. Glucuroniden af det oprindelige stof er den eneste metabolit, der er set hos mennesker. Efter en enkelt dosis  $^{14}\text{C}$ -mærket telmisartan repræsenterer glucuronid ca. 11% af den målte radioaktivitet i plasma.

Cytokrom P450-isozymer er ikke involveret i metaboliseringen af telmisartan.

Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke hos mennesker.

#### Elimination

Telmisartan: Efter enten intravenøs eller oral administration af  $^{14}\text{C}$ -mærket telmisartan blev størstedelen af den administrerede dosis (> 97%) udskilt i fæces via biliær ekskretion. Kun ubetydelige

mængder blev fundet i urinen. Telmisartans totale plasmaclearance efter oral administration er >1500 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid var >20 timer.

Hydrochlorthiazid udskilles næsten fuldstændigt uforandret i urinen. Ca. 60% af den perorale dosis udskilles uforandret i løbet af 48 timer. Den renale clearance er ca. 250-300 ml/min Den terminale eliminationshalveringstid for hydrochlorthiazid er 10-15 timer.

#### Linearitet/non-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken ved oralt indgivet telmisartan er ikke-lineær ved doser på 20-160 mg, idet der ved stigende doser ses overproportionale stigninger af plasmakoncentrationen ( $C_{max}$  og AUC). Hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

#### Ældre patienter

Der er ingen forskelle med hensyn til telmisartans farmakokinetik hos personer over eller under 65 år.

#### Køn

Telmisartans plasmakoncentration er generelt 2-3 gange højere hos kvinder end hos mænd. I kliniske forsøg fandtes der imidlertid ikke signifikant større blodtryksrespons eller forekomst af ortostatisk hypotension hos kvinder. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering. Der er en tendens mod højere plasmakoncentrationer af hydrochlorthiazid hos kvinder end hos mænd. Dette anses ikke for at have klinisk relevans.

#### Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse bidrager ikke til clearance af telmisartan. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dette baseres på beskeden erfaring hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance på 30-60 ml/min, gennemsnit ca. 50 ml/min). Telmisartan fjernes ikke fra blodet med hæmodialyse. Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres hastigheden af udskillelsen af hydrochlorthiazid. I et typisk forsøg med patienter med en middel kreatinin-clearance på 90 ml/min, var elimineringshalveringstiden for hydrochlorthiazid øget. Hos patienter med totalt manglende nyrefunktion er elimineringshalveringstiden ca. 34 timer.

#### Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske forsøg med patienter med nedsat leverfunktion var der en forøgelse af den absolutte biotilgængelighed på op til næsten 100 %. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske sikkerhedsforsøg med samtidig indgift af telmisartan og hydrochlorthiazid i normotensive rotter og hunde i doser, der gav en eksponering sammenlignelig med den i det klinisk-terapeutiske område, fandt man ikke andre resultater end dem, der allerede var set ved indgift af de to stoffer hver for sig. De observerede toksikologiske fund synes ikke at have nogen relevans for terapeutisk anvendelse til mennesker.

Toksikologiske fund, som også er kendt fra non-kliniske forsøg med "angiotensin converting enzyme"-hæmmere og angiotensin II-receptor-antagonister, var: Fald i røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet urea N i serum (BUN) og kreatinin), forøget plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære celler og gastriske slimhindelæsioner. Gastriske læsioner kunne forhindres/afhjælpes ved peroral tilførsel af natriumklorid og gruppevis opstaldning af dyrene. I hunde blev der observeret tubulær dilatation og atrofi af nyrene. Disse fund skønnes at være forårsaget af telmisartans farmakologiske aktivitet.

Der var ingen klare tegn på teratogenicitet, men ved toksiske doser sås en påvirkning af den postnatale udvikling af afkommet såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Telmisartan viste intet tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet ved *in vitro*-forsøg, og ingen tegn på karcinogenicitet i rotter og mus. Forsøg med hydrochlorthiazid har vist tvetydige tegn på

en genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller.  
Med hensyn til en potentiel føtotoksisk effekt af telmisartan/hydrochlorthiazid-kombinationen henvises til pkt. 4.6.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxypropylcellulose  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mannitol  
Meglumin  
Povidon (K30)  
Rød jernoxid (E172)  
Silica, kolloid vandfri  
Natriumhydroxid (E524)  
Natriumstearylfumarat  
Sorbitol (E420)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Blisterkort (OPA/Al/PVC//Al folie): 3 år  
Blisterkort (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort (OPA/Al/PVC//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 tablet i en æske.  
Blisterkort (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 14 x 1 og 98 x 1 tablet i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13/03/2013  
Dato for seneste fornyelse: 08/01/2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 114 mg lactose (som monohydrat) og 294,08 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Tolaget, bikonveks, oval tablet, hvid til gullig på den ene side og gult marmoreret på den anden side, tabletdimensioner 18 mm x 9 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

Fastdosiskombinationen Tolucombi (80 mg telmisartan/25 mg hydrochlorthiazid) er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorthiazid) eller til patienter, som tidligere er stabiliseret med telmisartan og hydrochlorthiazid givet hver for sig.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Tolucombi bør tages af patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med telmisartan alene. Individuel dosistitrering med hver af de to komponenter anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. Hvis det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

- Tolucombi 80 mg/25 mg én gang dagligt er til patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres tilfredsstillende med Tolucombi 80 mg/12,5 mg eller til patienter, som tidligere er stabiliseret med telmisartan og hydrochlorthiazid hver for sig.

Tolucombi findes også i styrkerne 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg.

#### *Ndsat nyrefunktion*

Periodisk monitorering af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion bør dosis ikke overskride Tolucombi 40 mg/12,5 mg én gang dagligt. Tolucombi må ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion. Thiazider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

### *Pædiatrisk population*

Tolucombi's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Tolucombi tabletter administreres oralt én gang daglig med væske, med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for andre derivater af sulphonamid (hydrochlorthiazid er et sulphonamidderivat).
- Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Galdeophobning i galdegange og galdeobstruktion.
- Svært nedsat leverfunktion.
- Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min).
- Refraktær hypokaliæmi, hypercalcæmi.

Samtidig brug af Tolucombi og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Graviditet

Behandling med AIIRA'er bør ikke initieres under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIRA'er anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet konstateres, bør behandling med AIIRA'er seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

#### Nedsat leverfunktion

Tolucombi bør ikke gives til patienter med kolestase, biliære obstruktive sygdomme eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3), idet telmisartan overvejende udskilles med galden. Hos disse patienter kan man forvente at se nedsat hepatisk clearance af telmisartan.

Desuden skal Tolucombi anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom, idet små forskydninger i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk coma. Der er ingen klinisk erfaring med brug af Tolucombi til patienter med nedsat leverfunktion.

#### Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

#### Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Tolucombi må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3). Der er ingen erfaring med anvendelse af Tolucombi til patienter, der kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Erfaringer med Tolucombi er begrænsede hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og derfor anbefales periodisk kontrol af serumværdierne for kalium, kreatinin og urinsyre. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan thiazid medføre azotæmi.

### Intravaskulær hypovolæmi

Specielt efter første dosis kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, som har for lavt volumen i blodbanen eller natriummangel på grund af kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande bør korrigeres, før behandling med Tolucombi initieres.

### Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

### Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (f.eks. patienter med svær højresidig hjerteinsufficiens eller tilgrundliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.8).

### Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Derfor frarådes brug af Tolucombi.

### Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved brug af andre vasodilatorer bør særlig forsigtighed udvises hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

### Metaboliske og endokrine virkninger

Thiazidbehandling kan svække glucosetolerancen, mens hypoglykæmi kan forekomme hos diabetikere, der får insulin- eller antidiabetisk behandling. Derfor bør monitorering af glucose hos disse patienter overvejes, og dosisjusteringer af insulin eller antidiabetikakan være nødvendig. En latent diabetes mellitus kan eventuelt blive manifest ved thiazidbehandling.

Stigning i kolesterol- og triglyceridniveauerne kan optræde i forbindelse med thiazidbehandling. Der er dog kun rapporteret om minimal eller ingen påvirkning ved den mængde thiazid (12,5 mg), som findes i Tolucombi. Hyperurikæmi kan optræde, ligesom arthritis urica kan udløses hos nogle patienter i thiazidbehandling.

### Forstyrrelser i elektrolytbalancen

Som hos andre patienter i behandling med diuretika skal der regelmæssigt foretages bestemmelse af serumelektrolytter.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (bl.a. hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose). Advarselstegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser er mundtørhed, tørst, asteni, sløvhed, døsighed, uro, muskelsmerter eller kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale problemer i form af kvalme eller opkastning (se pkt. 4.8).

#### - Hypokaliæmi

Hypokaliæmi kan forekomme ved anvendelse af thiaziddiuretika, men samtidig behandling med telmisartan kan reducere den diuretika-inducerede hypokaliæmi. Der er større risiko for at få hypokaliæmi for patienter med levercirrose, med kraftig diurese eller med for lille indtag af elektrolytter samt for patienter, der får kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se pkt. 4.5).

- **Hyperkaliæmi**

Omvendt kan hyperkaliæmi optræde på grund af telmisartans antagonistiske effekt på angiotensin II (AT1)-receptorerne. Skønt der ikke er set nogen klinisk signifikant hyperkaliæmi i forbindelse med Tolucombi, så omfatter risikofaktorerne for udvikling af hyperkaliæmi blandt andet nyreinsufficiens og/eller hjertesvigt samt diabetes mellitus. Kaliumbesparende diuretika, kaliumsupplementer eller kaliumholdige saltsubstitutter skal indgives med forsigtighed sammen med Tolucombi (se pkt. 4.5).

- **Hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose**

Der er intet, der tyder på, at Tolucombi kan reducere eller forhindre diuretika forårsaget hyponatriæmi. Kloridmangelsymptomer er sædvanligvis milde og kræver normalt ingen behandling.

- **Hypercalciæmi**

Thiaziderne kan reducere udskillelsen af calcium i urinen og forårsage en intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium, uden andre forstyrrelser i calciumstofskiftet. Tydelig hypercalciæmi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiaziderne skal seponeres, inden der foretages undersøgelser af biskjoldbruskkirtlernes funktion.

- **Hypomagnesiæmi**

Det har vist sig, at thiazider øger magnesiumudskillelsen i urinen, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi (se pkt. 4.5).

Lactose, sorbitol og natrium

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder 294,08 mg sorbitol pr. tablet, svarende til 5 mg/kg/dag, hvis kropsvægten er 58,8 kg. Den additive virkning af samtidig administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol i kosten (eller fructose) bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig. Patienter, der vejer 58,8 kg eller derunder med arvelig fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Etniske forskelle

Som ved alle andre angiotensin II-receptorantagonister synes telmisartan at virke mindre blodtryksnænkende hos negroide end hos ikke-negroide personer. Dette skyldes muligvis en hyppigere forekomst af lavt reniniveau i den hypertensive negroide population.

Andet

Som ved andre antihypertensiva kan en for kraftig reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi (slagtilfælde).

Generelt

Overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid kan både forekomme hos patienter, som har, og hos patienter, som ikke har allergi eller bronkial astma i anamnesen. Dog er de mere sandsynlige hos førstnævnte patientgruppe. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret ved anvendelsen af thiaziddiuretika herunder hydrochlorthiazid.

Der er set tilfælde af lysoverfølsomhed med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales at stoppe behandlingen, hvis en lysoverfølsomhedsreaktion forekommer. Hvis fornyet indgift af diuretika er nødvendig anbefales det, at beskytte eksponerede områder mod solen og mod kunstig UVA.

Choroidal effusion, akut myopi og snærvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, et sulfonamid, kan medføre en idiosyncratiske reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne



omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen.

#### Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

#### Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Tolucombi seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig behandling med lithium og ACE-hæmmere. I sjældne tilfælde er dette også set ved behandling med angiotensin II-receptorantagonister (som Tolucombi). Samtidig administration af lithium og Tolucombi kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithium.

Lægemidler, der forbindes med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium, salicylsyre og derivater).

Hvis disse stoffer gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartan-kombinationen, tilrådes monitorering af kaliumplasmaniveauet. Disse lægemidler kan øge hydrochlorthiazids påvirkning af serumkalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som kan øge kaliumniveauet eller udløse hyperkaliæmi (f.eks. ACE-hæmmere, kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, saltsubstitutter der indeholder kalium, ciclosporin eller andre lægemidler, f.eks. heparin-natrium)

Hvis disse lægemidler gives sammen med hydrochlorthiazid-telmisartankombinationen, tilrådes monitorering af kalium-plasmaniveauet. Erfaringer med andre lægemidler, som hæmmer renin-angiotensinsystemet viser, at samtidig brug af ovennævnte produkter kan føre til stigning i serumkalium. En sådan samtidig brug må derfor frarådes (se pkt. 4.4).

#### Lægemidler, som påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Når Tolucombi anvendes sammen med lægemidler, hvis effekt påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (såsom digitalisglykosider, antiarytmika) bør serumkalium og EKG monitoreres. Samme anbefaling gælder for nedenstående "torsades de pointes"-inducerende lægemidler (herunder visse antiarytmika),

hvor hypokaliæmi er en prædisponerende faktor.

- klasse Ia-antiarytmika, (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- klasse III-antiarytmika, (f.eks. amiodaron, sotalol, doftilid, ibutilid)
- visse antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin)
- sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin i.v.)

#### Digitalisglykosider

Thiazidbetinget hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi øger forekomsten af digitalisinducerede arytmier (se pkt. 4.4).

#### Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin- $C_{max}$  (49 %) og  $-C_{min}$  (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveaueu monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

#### Andre antihypertensiva

Telmisartan kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensiva.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

#### Antidiabetika (orale præparater og insulin)

Dosisjustering af antidiabetika kan blive nødvendig (se pkt. 4.4).

#### Metformin

Metformin skal bruges med forsigtighed: Risikoen for laktacidose forårsaget af et muligt funktionelt nyresvigt i forbindelse med hydrochlorthiazid.

#### Colestyramin og colestipolresiner

Absorptionen af hydrochlorthiazid svækkes ved tilstedeværelsen af anioniske resiner.

#### Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'ere)

NSAID'ere (f.eks. acetylsalicylsyre i doser beregnet til anti-inflammatorisk behandling, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID'ere) kan hos nogle patienter nedsætte den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af thiaziddiuretika og den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister.

Samtidig behandling med angiotensin II-receptorantagonister og stoffer der hæmmer cyclo-oxygenasen, kan medføre en yderligere svækkelse hos nogle patienter, der allerede har nedsat nyrefunktion (dehydrering, alder). Der kan opstå akut nyresvigt, som i de fleste tilfælde er reversibelt. Derfor bør samtidig behandling foregå under nøje overvågning, især af ældre patienter. Patienterne skal indtage tilstrækkeligt med væske, og den behandlende læge bør være opmærksom på nødvendigheden af at monitorere nyrefunktionen ved initiering af behandlingen og regelmæssigt derefter.

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$  af ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

#### Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin)

Virkningen af pressor-aminer kan være forringet.

#### Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubocurarin)

Virkningen af ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan forstærkes af hydrochlorthiazid.

#### Lægemidler, der anvendes til behandling af urinsyreigt (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af urikosuriske midler kan være nødvendig, idet hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. Øgning af probenecid- eller sulfinpyrazondosis kan være nødvendig. Samtidig indgift af thiazid kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

#### Calciumsalte

Thiaziddiuretika kan øge serumcalciumniveauet på grund af nedsat udskillelse. Hvis der gives calciumsupplement eller calciumbesparende lægemidler (fx D-vitamin), skal serumcalcium monitoreres og calciumdoseringen justeres herefter.

#### Betablokkere og diazoxid

Thiazider kan øge den hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden.

#### Amantadin

Thiazider kan øge risikoen for bivirkninger ved behandling med amantadin.

#### Cytotoksiske lægemidler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider kan formindske cytotoksiske lægemidlers udskillelse gennem nyrerne og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Følgende præparater har farmakologiske egenskaber, der kan forventes at forstærke den hypotensive effekt af alle antihypertensiva, herunder telmisartans: Baclofen, amifostin.

Endvidere kan ortostatisk hypotension forværres af alkohol, barbiturater, narkotika eller antidrepressiva.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

#### *Angiotensin II-receptorantagonister(AIIRA'er)*

Anvendelse af AIIRA'er kan ikke anbefales i 1. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4).

Anvendelse af AIIRA'er er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Tolucombi til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i 1. trimester af graviditeten har ikke været konklusive; en lille risikostigning kan dog ikke udelukkes. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen ved angiotensin II-receptorhæmmere (AIIRA'er), kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative antihypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med AIIRA'er seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIRA'er i 2. og 3. trimester vides at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Hvis eksponering for AIIRA'er har fundet sted fra 2. trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRA'er, bør observeres omhyggeligt for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

#### *Hydrochlorthiazid*

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, specielt i første trimester.

Dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af denne i andet og tredje trimester kompromittere føto-placental perfusion og kan forårsage føtale og neonatale bivirkninger som ikterus, forstyrrelser af elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid må ikke bruges mod graviditetsødem, forhøjet blodtryk under graviditet eller svangerskabsforgiftning på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion uden gavnlig virkning på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder med undtagelse af sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

#### Amning

##### *Angiotensin II-receptor-antagonister (AIIRA'er)*

Da der ikke er tilgængelig information vedrørende anvendelse af Tolucombi under amning, frarådes det at anvende Tolucombi, og alternative behandlinger med en mere kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under amning foretrækkes, især hvis barnet er nyfødt eller præmaturt.

#### *Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i store doser medfører voldsomme diureser og kan hæmme mælkeproduktionen. Det frarådes at anvende Tolucombi i ammeperioden. Hvis Tolucombi anvendes ved amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

#### Fertilitet

I prækliniske studier blev der ikke påvist nedsat fertilitet hos hunner eller hanner ved brug af telmisartan og hydrochlorthiazid.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Tolucombi kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan lejlighedsvis forekomme svimmelhed eller døsighed ved behandling med Tolucombi.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den almindeligst rapporterede bivirkning er svimmelhed. Alvorligt angioødem kan forekomme i sjældne tilfælde ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

Den totale incidens og mønster af bivirkninger rapporteret ved brug af Tolucombi 80 mg/25 mg var sammenlignelig med Tolucombi 80 mg/12,5 mg. Bivirkninger var ikke dosisrelaterede og viste ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race.

#### Tabuleret sammendrag af bivirkninger

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der forekom hyppigere ( $p \leq 0,05$ ) for telmisartan plus hydrochlorthiazid end for placebo i de kliniske forsøg. Bivirkninger, der er kendt for de enkelte komponenter, men som ikke er forekommet i de kliniske forsøg, kan forekomme ved behandling med Tolucombi.

Bivirkningerne er opdelt efter organklasse og opført efter hyppighed ud fra følgende konvention:

meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

#### Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: Bronkit, faryngit, sinusit

#### Immunsystemet

Sjælden: Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus<sup>1</sup>

#### Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Hypokaliæmi

Sjælden: Hyperurikæmi, hyponatræmi

#### Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Angst

Sjælden: Depression

#### Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed

Ikke almindelig: Synkope, paræstesi

Sjælden: Søvnløshed, søvnforstyrrelser

#### Øjne

Sjælden: Synsforstyrrelser, sløret syn

#### Øre og labyrint

Ikke almindelig: Vertigo

#### Hjerte

Ikke almindelig: Takykardi, arytm

#### Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Hypotension, ortostatisk hypotension

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø

Sjælden: Åndedrætsbesvær (inklusive pneumonit og lungeødem)

#### Mave-tarmkanalen

Ikke almindelig: Diarré, mundtørhed, flatulens

Sjælden: Abdominal smerter, obstipation, dyspepsi, opkastning, gastrit

#### Lever og galdeveje

Sjælden: Unormal leverfunktion/leversygdom<sup>2</sup>

#### Hud og subkutane væv

Sjælden: Angioødem (også med fatal udfald), erytem, pruritus, udslæt, hyperhidrose, urticaria

#### Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Rygsmerter, muskelspasmer, myalgi

Sjælden: Artralgi, muskelkramper, smerter i ekstremiteter

#### Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Erektile dysfunktion

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Brystsmerter

Sjælden: Influenzalignende symptomer, smerter

#### Undersøgelser

Ikke almindelig: Forhøjet urinsyre i blodet

Sjælden: Forhøjet serumkreatinin, forhøjet kreatinphosphokinase i blodet, forhøjede leverenzymmer

1: Baseret på erfaringer efter markedsføringen

2: For yderligere beskrivelse, se underafsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

#### *Yderligere oplysninger om de enkelte komponenter*

Tidligere rapporterede bivirkninger for de enkelte indholdsstoffer kan også være potentielle bivirkninger i forbindelse med Tolucombi, selvom de ikke er observeret i kliniske forsøg med dette produkt.

#### Telmisartan:

Bivirkningerne forekom med samme hyppighed hos patienterne i placebo- og i telmisartangruppen.

I placebo-kontrollerede forsøg var den samlede forekomst af bivirkninger, som blev rapporteret i forbindelse med telmisartan (41,4 %) sædvanligvis sammenlignelig med placebo (43,9 %). Følgende bivirkninger er samlet fra alle kliniske forsøg med patienter behandlet med telmisartan for hypertension eller med patienter på 50 år eller ældre med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

#### Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig: Infektion i øvre luftveje, urinvejsinfektion herunder cystitis

Sjælden: Sepsis inklusive sepsis med fatalt udfald<sup>3</sup>

#### Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Anæmi

Sjælden: Eosinofili, trombocytopeni

#### Immunsystemet

Sjælden: Overfølsomhed, anafylaktiske reaktioner

#### Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Hyperkaliæmi

Sjælden: Hypoglykæmi (hos diabetes patienter)

#### Hjerte

Ikke almindelig: Bradykardi

#### Nervesystemet

Sjælden: Somnolens

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Hoste

Meget sjælden: Interstitial lungesygdom<sup>3</sup>

#### Mave-tarmkanalen

Sjælden: Gastrointestinalt ubehag

#### Hud og subkutane væv

Sjælden:	Eksem, medikamentelt udslæt, toksisk hududslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Sjælden:	Artrose, senesmerter
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Asteni
Undersøgelser	
Sjælden:	Nedsat hæmoglobin

3: For yderligere beskrivelse, se underafsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

#### Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid kan forårsage eller forværre hypovolæmi, som kan føre til elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger af ukendt hyppighed er rapporteret ved brug af hydrochlorthiazid alene:

Infektioner og parasitære sygdomme	
Ikke kendt:	Sialoadenit
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Ikke kendt:	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)
Blod og lymfesystem	
Sjælden:	Trombocytopeni (nogle gange med purpura)
Ikke kendt:	Aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, knoglemarvssvigt, leukopeni, neutropeni, agranulocytose
Immunsystemet	
Ikke kendt:	Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed
Det endokrine system	
Ikke kendt:	Utilstrækkelig diabetes mellitus kontrol
Metabolisme og ernæring	
Almindelig:	Hypomagnesiæmi
Sjælden:	Hypercalcæmi
Meget sjælden:	Hypochloræmisk alkalose
Ikke kendt:	Anoreksi, nedsat appetit, forstyrrelser i elektrolytbalancen, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hypovolæmi
Psykiske forstyrrelser	
Ikke kendt:	Rastløshed
Nervesystemet	
Sjælden:	Hovedpine
Ikke kendt:	Svimmelhed
Øjne	
Ikke kendt:	Xantopsi, choroidal effusion, akut myopi, akut snærvinklet glaukom

Vaskulære sygdomme	
Ikke kendt:	Nekrotiserende vaskulit
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget sjælden:	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
Mave-tarmkanalen	
Almindelig:	Kvalme
Ikke kendt:	Pankreatit, gastrointestinalt ubehag
Lever og galdeveje	
Ikke kendt:	Hepatocellulær gulsot, kolestatisk gulsot
Hud og subkutant væv	
Ikke kendt:	Lupus-lignende syndrom, lysfølsomhedsreaktion, kutan vaskulit, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt:	Svaghed
Nyre og urinveje	
Ikke kendt:	Interstitiel nefrit, nedsat nyrefunktion, glukosuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke kendt:	Pyreksi
Undersøgelser	
Ikke kendt:	Forhøjede triglycerider

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Unormal leverfunktion/leversygdom

De fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom fra post-marketing erfaring for telmisartan, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter er mere udsatte for at få sådanne bivirkninger.

##### Sepsis

I PRoFESS-studiet blev set en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo. Observationen kan være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt (se også pkt. 5.1).

##### Interstitiel lungesygdom

Efter markedsføring er der set tilfælde af interstitiel lungesygdom hos patienter i behandling med telmisartan uden at der dog er fastslået en årsagssammenhæng.

##### Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

##### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænset information for telmisartan i forbindelse med overdosis hos mennesker. Det er ikke klarlagt, i hvilket omfang hydrochlorthiazid kan fjernes ved hæmodialyse.



### Symptomer

De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering var hypotension og takykardi; også bradykardi, svimmelhed, opkastning, forhøjelse i serum-kreatinin og akut nyresvigt er set. Overdosering med hydrochlorthiazid medfører elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hypokloræmi) og hypovolæmi pga. overdreven diurese. De hyppigst forekommende tegn og symptomer på overdosis er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan ved samtidig brug af digitalisglykosider eller visse antiarytmika resultere i muskelskramper og/eller accentueret arythmi.

### Behandling

Telmisartan fjernes ikke ved hæmodialyse. Patienten bør monitoreres nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er forløbet siden indtagelse og af symptomernes sværhedsgrad. Provokeret opkastning og/eller ventrikelskylning er mulige behandlinger. Aktivt kul kan ofte med fordel anvendes ved behandlingen af overdosis. Serumelektrolytter og kreatinin skal bestemmes regelmæssigt. Ved hypotension skal patienten lægges i rygleje, og der skal hurtigt gives salt- og væskesubstitution.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler virkning på renin-angiotensin-systemet; angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, ATC-kode: C09DA07

Tolucombi er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan og thiazidet hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning, og reducerer blodtrykket i højere grad end de enkelte lægemidler hver for sig. Tolucombi administreret én gang dagligt giver en effektiv og jævn reduktion i blodtrykket i hele det terapeutiske dosisinterval.

### Virkningsmekanisme

Telmisartan er en oralt administreret effektiv specifik angiotensin II-receptorsubtype 1(AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan displacerer angiotensin II med meget høj affinitet fra dets bindingssted på AT<sub>1</sub>-receptorsubtypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ingen partiel agonistaktivitet ved AT<sub>1</sub>-receptoren. Telmisartan bindes selektivt til AT<sub>1</sub>-receptoren. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT<sub>2</sub> og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteronniveauet sænkes med telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke human plasmarenin, og det blokerer ikke ionkanalerne. Telmisartan hæmmer ikke "angiotensin-converting-enzyme" (kininase-II-enzymet), som også nedbryder bradykinin. Derfor forventes det ikke, at bradykininmedierede bivirkninger potensereres.

En dosis på 80 mg telmisartan givet til raske frivillige hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-provokeret blodtryksforhøjelse. Denne hæmmende effekt vedvarer i mere end 24 timer og kan måles i op til 48 timer.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag thiaziddiuretikas antihypertensive effekt kendes ikke fuldstændigt. Thiaziderne påvirker den renale tubulære mekanisme, der styrer elektrolytreabsorption, med en direkte øgning af udskillelsen af natrium og klorid i omtrent lige store mængder. Hydrochlorthiazids diuretiske virkning reducerer plasmavolumen, øger plasmareninaktiviteten og aldosteronsekretionen, med deraf følgende øget udskillelse af kalium og bikarbonat i urinen, samt sænket serumkalium. Sandsynligvis pga. blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet synes telmisartan at modvirke det kaliumtab, der er forbundet med disse diuretika. Med hydrochlorthiazid starter diuresen i løbet af 2 timer, og den maksimale effekt ses efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### Behandling af essentiel hypertension

Efter administration af den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive effekt gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtrykket opnås generelt 4-8 uger, efter behandlingen er påbegyndt og fastholdes gennem langtidsbehandling. Den antihypertensive effekt holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som påvist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet ved målinger, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis (trough/peak ratio var over 80% efter dosering af 40 mg og 80 mg telmisartan i alle placebokontrollerede kliniske forsøg).

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske forsøg, der sammenlignede telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

I et dobbeltblindt kontrolleret klinisk studie (n=687 patienter evalueret for effekt) hos non-responderer i forhold til 80 mg/12,5 mg kombinationen, blev der påvist en øget blodtryktssænkende effekt ved behandling med 80 mg/25 mg kombinationen sammenlignet med fortsat behandling med 80 mg/12,5 mg kombinationen på 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP). Gennemsnitlig ændring i forhold til baseline for begge parametre. I et opfølgingsstudie med 80 mg/25 mg kombination sås en yderligere reduktion af blodtrykket (resulterende i en samlet reduktion på 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP)).

I en samlet analyse af to ens 8 ugers dobbeltblinde placebo-kontrollerede kliniske forsøg, hvor der blev sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid 160 mg/25 mg (n=2121 patienter evalueret for effekt) blev der påvist en signifikant større sænkning af blodtrykket på 2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP) (gennemsnitlig ændring i forhold til baseline for begge parametre) til fordel for telmisartan/hydrochlorthiazid 80 mg/25 mg kombinationen.

Ved pludselig seponering af telmisartan, vil blodtrykket gradvist returnere til værdierne fra før behandlingsstart over en periode på flere dage, uden at der ses tegn på "rebound"-hypertension. Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med telmisartan end hos dem, der blev behandlet med ACE-hæmmere i kliniske forsøg, som direkte sammenlignede disse to antihypertensive behandlinger.

### Kardiovaskulær forebyggelse

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) sammenlignede virkningen af telmisartan, ramipril og kombinationen af telmisartan og ramipril på kardiovaskulære hændelser hos 25.620 patienter. Patienterne tilhørte alle en population med risiko for at få en kardiovaskulær hændelse. De var 55 år eller ældre og havde en anamnese med koronararteriesygdom, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), perifer arteriel sygdom eller diabetes mellitus type 2 med organpåvirkning (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri).

De tre randomiseringsgrupper var følgende: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) eller en kombination af telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8.502). Patienterne blev fulgt i gennemsnitligt 4,5 år.

Telmisartan havde samme virkning som ramipril mht. reduktion i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt). Forekomsten af hændelser svarende til det primære endepunkt var ens for telmisartan (16,7 %) og ramipril (16,5 %). Hazard ratio for telmisartan vs. ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10; p (non-inferioritet) = 0,0019 ved en margin på 1,13). Død af alle årsager var 11,6 % henholdsvis 11,8 % for telmisartan- og ramiprilbehandlede patienter.

Mht. det prædefinerede sekundære endepunkt (reduktion af kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) – som var identisk med det primære endepunkt i HOPE-

studiet (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) - blev telmisartan fundet ligeværdigt med ramipril [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08; p (non-inferioritet) = 0,0004)]. I HOPE-studiet blev virkningen af ramipril vs. placebo undersøgt.

I TRANSCEND-studiet randomiseredes patienter, der var intolerante over for ACE-hæmmere, men i øvrigt med de samme inklusionskriterier som i ONTARGET-studiet, til enten 80 mg telmisartan (n = 2.954) eller placebo (n = 2.972). Begge blev givet i tillæg til standardbehandling. Behandlingsperioden var i gennemsnit 4 år og 8 måneder. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt) [15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen med en hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Der var evidens for en fordel ved telmisartan i forhold til placebo i det præspecifiserede sekundære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-letal myokardieinfarkt og ikke-letal apopleksi) [0,87 (95 % CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Der var ikke evidens for reduktion af kardiovaskulær mortalitet i forhold til placebo (hazard ratio 1,03, CI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem blev sjældnere rapporteret af patienter behandlet med telmisartan end af patienter behandlet med ramipril, mens hypotension oftere blev rapporteret af patienter behandlet med telmisartan.

Kombinationen af telmisartan og ramipril havde ikke nogen additiv virkning i forhold til ramipril og telmisartan alene. Kardiovaskulær død eller død af andre årsager var numerisk højere ved kombinationen. Derudover fandtes en signifikant højere incidens af hyperkaliæmi, nyresvigt, hypotension og synkope med kombinationsbehandlingen. Kombination af ramipril og telmisartan kan derfor ikke anbefales til denne patientpopulation.

I forsøget "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) hos patienter på 50 år og ældre, som for nylig har oplevet stroke, blev der observeret en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs 0,49 % [RR 1,43 (95 % sikkerhedsinterval 1,00-2,06)]; incidensen af letale sepsistilfælde var øget hos patienter, som fik telmisartan (0,33 %) vs. patienter, som fik placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % sikkerhedsinterval 1,14-3,76)]. Den observerede øgede forekomst af sepsis forbundet med brugen af telmisartan kan enten være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag thiaziddiuretikas antihypertensive effekt

kendes ikke fuldstændigt. Thiaziderne påvirker den renale tubulære mekanisme, der styrer elektrolytreabsorption, med en direkte øgning af udskillelsen af natrium og klorid i omtrent lige store mængder. Hydrochlorthiazids diuretiske virkning reducerer plasmavolumen, øger plasmareninaktiviteten, sænker serumkalium og øger aldosteronsekretionen, med deraf følgende øget udskillelse af kalium og bikarbonat i urinen. Sandsynligvis pga. blokering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet synes telmisartan at modvirke det kaliumtab, der er forbundet med disse diuretika. Med hydrochlorthiazid starter diuresen i løbet af 2 timer, og den maksimale effekt ses efter ca. 4 timer, mens virkningen varer ved i ca. 6-12 timer. Epidemiologiske forsøg har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Effekten af en fastdosiskombination af telmisartan/HCT på dødelighed og kardiovaskulær morbiditet er indtil videre ukendt.

#### Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid ( $\geq 50.000$  mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug ( $\sim 25.000$  mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis ( $\sim 100.000$  mg) (se også pkt. 4.4).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Samtidig indgift af hydrochlorthiazid og telmisartan har hos raske personer ingen indflydelse på de to lægemidlers farmakokinetik.

#### Absorption

Telmisartan: Ved peroral administration opnås peak-koncentrationerne af telmisartan i løbet af 0,5-1,5 time efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed for telmisartan for 40 mg og 160 mg var hhv. 42% og 58%. Når telmisartan indtages sammen med føde, sker der en reduktion i arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) på ca. 6% med 40 mg tabletten og på ca. 19% ved en dosis på 160 mg. 3 timer efter indgiften er plasmakoncentrationerne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller med føde. Den lille reduktion i AUC forventes ikke at forårsage en reduktion i terapeutisk effekt. Telmisartan akkumuleres ikke signifikant i plasma ved gentagen indgift.

Hydrochlorthiazid: Ved peroral administration af Tolucombi nås peak-koncentrationerne af hydrochlorthiazid i løbet af 1,0-3,0 time efter indgift. Baseret på den kumulative nyreudskillelse af hydrochlorthiazid var den absolutte biotilgængelighed ca. 60%.

#### Distribution

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner ( $>99,5\%$ ), hovedsagelig albumin og alfa-I-syre glycoprotein. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for telmisartan er ca. 500 l, hvilket tyder på ekstra vævsbinding.

68% af hydrochlorthiazidet er bundet i plasma, og det tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

#### Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugering, hvor der dannes et farmakologisk inaktivt acylglucuronid. Glucuroniden af det oprindelige stof er den eneste metabolit, der er set hos mennesker. Efter en enkelt dosis  $^{14}\text{C}$ -mærket telmisartan repræsenterer glucuronid ca. 11% af den målte radioaktivitet i plasma.

Cytokrom P450-isoenzymer er ikke involveret i metaboliseringen af telmisartan. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke hos mennesker.

#### Elimination

Telmisartan: Efter enten intravenøs eller peroral administration af  $^{14}\text{C}$ -mærket telmisartan blev størstedelen af den administrerede dosis (> 97%) udskilt i fæces via biliær ekskretion. Kun ubetydelige mængder blev fundet i urinen. Telmisartans totale plasmaclearance efter oral administration er >1500 ml/min. Den terminale eliminationshalveringstid var >20 timer.

Hydrochlorthiazid udskilles næsten fuldstændigt uforandret i urinen. Ca. 60% af den perorale dosis udskilles uforandret i løbet af 48 timer. Den renale clearance er ca. 250-300 ml/min. Den terminale eliminationshalveringstid for hydrochlorthiazid er 10-15 timer.

#### Linearitet/non-linearitet

Telmisartan: Farmakokinetikken ved oralt indgivet telmisartan er ikke-lineær ved doser på 20-160 mg, idet der ved stigende doser ses overproportionale stigninger af plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$  og AUC). Hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

#### Eldre patienter

Der er ingen forskelle med hensyn til telmisartans farmakokinetik hos personer over eller under 65 år.

#### Køn

Telmisartans plasmakoncentration er generelt 2-3 gange højere hos kvinder end hos mænd. I kliniske forsøg fandtes der imidlertid ikke signifikant større blodtryksrespons eller forekomst af ortostatisk hypotension hos kvinder. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering. Der er en tendens mod højere plasmakoncentrationer af hydrochlorthiazid hos kvinder end hos mænd. Dette anses ikke for at have klinisk relevans.

#### Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse bidrager ikke til clearance af telmisartan. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dette baseres på beskeden erfaring hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance på 30-60 ml/min, gennemsnit ca. 50 ml/min). Telmisartan fjernes ikke fra blodet med hæmodialyse. Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres hastigheden af udskillelsen af hydrochlorthiazid. I et typisk forsøg med patienter med en middel kreatinin-clearance på 90 ml/min, var elimineringshalveringstiden for hydrochlorthiazid øget. Hos patienter med totalt manglende nyrefunktion er elimineringshalveringstiden ca. 34 timer.

#### Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske forsøg med patienter med nedsat leverfunktion var der en forøgelse af den absolutte biotilgængelighed på op til næsten 100 %. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført yderligere kliniske studier med den faste kombination 80 mg/25 mg.

Tidligere non-kliniske sikkerhedsforsøg med samtidig indgift af telmisartan og hydrochlorthiazid i normotensive rotter og hunde i doser, der gav en eksponering sammenlignelig med den i det klinisk-terapeutiske område, fandt man ikke andre resultater end dem, der allerede var set ved indgift af de to stoffer hver for sig. De observerede toksikologiske fund synes ikke at have nogen relevans for terapeutisk anvendelse til mennesker.

Toksikologiske fund, som også er kendt fra non-kliniske forsøg med "angiotensin converting enzyme"-hæmmere og angiotensin II-receptor-antagonister, var: Fald i røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet urea N i serum (BUN) og kreatinin), forøget plasmareninaktivitet, hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære celler og gastriske slimhindelæsioner. Gastriske læsioner kunne forhindres/afhjælpes ved peroral

tilførsel af natriumklorid og gruppevis opstaldning af dyrene. I hunde blev der observeret tubulær dilatation og atrofi af nyrene. Disse fund skønnes at være forårsaget af telmisartans farmakologiske aktivitet.

Der var ingen klare tegn på teratogenicitet, men ved toksiske doser sås en påvirkning af den postnatale udvikling af afkommet såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene.

Telmisartan viste intet tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet ved *in vitro*-forsøg, og ingen tegn på karcinogenicitet i rotter og mus. Forsøg med hydrochlorthiazid har vist tvetydige tegn på en genotoksisk eller karcinogen effekt i nogle eksperimentelle modeller.

Med hensyn til en potentiel føtotoksisk effekt af telmisartan/hydrochlorthiazid-kombinationen henvises til pkt. 4.6.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxypropylcellulose  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mannitol  
Meglumin  
Povidon (K30)  
Silica, kolloid vandfri  
Natriumhydroxid (E524)  
Natriumstearyl fumarat  
Sorbitol (E420)  
Gul jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

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

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

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort (OPA/Al/PVC//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 tablet i en æske.

Blisterkort (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 14 x 1 og 98 x 1 tablet i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13/03/2013

Dato for seneste fornyelse: 08/01/2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

En opdateret RMP skal fremsendes senest tidsfrist fastsat af CHMP.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre pakning**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet.

*Blistekort (OPA/Al/PVC folie//Al folie):*

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

*Blisterkort (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie):*

14 x 1 tablet  
98 x 1 tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blisterkort**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kun i blisterkort med 7 tabletter

MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR  
SØN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre pakning**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet.

*Blistekort (OPA/Al/PVC folie//Al folie):*

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

*Blisterkort (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie):*

14 x 1 tablet  
98 x 1 tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blisterkort**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kun i blisterkort med 7 tabletter

MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR  
SØN

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### Ydre pakning

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter  
telmisartan/hydrochlorthiazid

## 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

## 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og sorbitol (E420).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

## 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet.

*Blistekort (OPA/Al/PVC folie//Al folie):*

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

*Blisterkort (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie):*

14 x 1 tablet  
98 x 1 tablet

## 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Blisterkort**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter  
telmisartan/hydrochlorthiazid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kun i blisterkort med 7 tabletter

MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR  
SØN



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

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

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

**Tolucombi 80 mg/25 mg tabletter**

telmisartan/hydrochlorthiazid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt denne indlægsseddel. Se punkt 4.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tolucombi
3. Sådan skal du tage Tolucombi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Tolucombi er en kombination af to aktive stoffer - telmisartan og hydrochlorthiazid - i én tablet. Begge lægemiddelstoffer anvendes til at sænke forhøjet blodtryk.

- Telmisartan er en såkaldt angiotensin II-receptorantagonist. Angiotensin II er et naturligt stof i kroppen, som får blodkarrene til at snævre ind. Når blodkarrene snævrer ind, stiger blodtrykket. Telmisartan blokerer angiotensin IIs virkning, så blodkarrene afslappes og blodtrykket falder.
- Hydrochlorthiazid er et såkaldt thiazid, som virker vanddrivende. Thiazider får urinmængden til at stige og det fører til, at blodtrykket falder.

Hvis forhøjet blodtryk ikke behandles, kan der ske skader på blodkarrene i flere organer. Skaderne kan føre til hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Man har normalt ingen symptomer på forhøjet blodtryk, før en skade sker. Derfor er det vigtigt at få målt blodtrykket regelmæssigt for at finde ud af, om det ligger i normalområdet.

**Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) bruges til at sænke forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne, hvis blodtryk ikke er sænket tilstrækkeligt med telmisartan.**

**Tolucombi (80 mg/25 mg) bruges til at sænke forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne, hvis blodtryk ikke er sænket tilstrækkeligt Tolucombi 80 mg/12,5 mg eller hos patienter, hvis blodtryk ikke er sænket tilstrækkeligt med enten telmisartan eller med hydrochlorthiazid.**

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tolucombi

##### Tag ikke Tolucombi

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tolucombi (angivet i pkt. 6).
- hvis du er allergisk over for hydrochlorthiazid eller andet sulphonamidholdigt lægemiddel.
- hvis du er gravid og mere end 3 måneder henne i din graviditet. (det er også bedst at undgå Tolucombi tidligt i graviditeten – se afsnittet ”Graviditet og amning”).

- hvis du har alvorlige leverproblemer, som f.eks. galdeophobning i galdegangene eller problemer med udskillelse af galde fra leveren og galdeblæren.
- hvis du har alvorlige leversygdomme.
- hvis du har alvorlig nyresygdom.
- hvis din læge i en blodprøve finder for lavt indhold af kalium eller for højt indhold af calcium og dette ikke bedres ved behandling.
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis et af ovennævnte punkter gælder for dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet om det, inden du tager Tolucombi.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Tolucombi, hvis du har eller har haft en medicinsk lidelse eller sygdom, især hvis det er en af dem, der er nævnt nedenfor:

- Lavt blodtryk (hypotension), som kan forekomme, når du er dehydreret (har for lidt kropsvæske) eller har saltmangel på grund af enten vanddrivende medicin, saltfattig diæt, diaré, opkastning eller hæmodialyse
- Nyresygdom eller nyretransplantation
- Forsnævring af blodkarrene til den ene eller begge nyrer (nyre-arteriestenose)
- Leversygdom
- Hjerteproblemer
- Sukkersyge
- Urinsyregigt (podagra)
- Forhøjet aldosteronniveau (vand og salt ophobning i kroppen og ubalance i blodets indhold af mineraler)
- Bindevævssygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet lupus eller SLE), en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen
- Det aktive indholdsstof i hydrochlorthiazid kan forårsage en usædvanlig reaktion, hvilket medfører nedsat syn og øjensmerter. Dette kan være symptomer på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller et øget tryk i dit øje og kan forekomme indenfor timer til uger efter indtagelse af Tolucombi. Dette kan føre til permanent nedsat syn, hvis det ikke behandles.
- Hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UVstråler, mens du tager Tolucombi.
- Hvis du tidligere har haft vejrtræknings- eller lungeproblemer (herunder betændelse eller væske i lungerne) efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Hvis du udvikler alvorlig åndenød eller vejrtrækningsbesvær efter at have taget Tolucombi, skal du straks søge lægehjælp

Kontakt lægen, før du tager Tolucombi, hvis du tager:

- digoxin.
- et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
  - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge
  - aliskiren.

Du skal fortælle din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive det). Du bør ikke tage Tolucombi tidligt i graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan give dit barn alvorlige skader (se afsnittet "Graviditet og amning").

Behandling med hydrochlorthiazid kan forårsage ændringer i kroppens saltbalance. Typiske symptomer på væskemangel eller ubalance mellem kroppens salte er mundtørhed, svaghed, sløvhed, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller kramper, kvalme, opkastning, trætte muskler og en unormal hurtig hjerterytme (mere end 100 slag i minuttet). Hvis du oplever ét eller flere af ovenstående symptomer, bør du tale med din læge.

Fortæl din læge, hvis du ved solbadning hurtigere end ellers oplever symptomer på solskoldning (såsom rødme, kløe, hævelse, blærer).

Før en operation eller bedøvelse bør du fortælle din læge, at du tager Tolucombi.

Tolucombi kan have en mindre blodtrykssænkende virkning hos sorte patienter.

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under overskriften ”Tag ikke Tolucombi”.

### **Børn og teenagere**

Tolucombi bør ikke ordineres til børn og teenagere under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Tolucombi**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det kan måske være nødvendigt at ændre doseringen af medicinen eller tage andre forholdsregler. I nogle tilfælde må du stoppe med at tage noget af medicinen. Dette gælder specielt, hvis du samtidig med Tolucombi tager én af de typer medicin, der er angivet herunder:

- Medicin, der indeholder lithium til behandling af visse typer af depression
- Medicin, der kan forårsage lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi). Det kan være andre vanddrivende tabletter (diuretika), afføringsmidler (f.eks. amerikansk olie), kortikosteroider (f.eks. prednison), ACTH (et hormon), amphotericin (mod svampeinfektion), carbenoxolen (til at behandle mundsår), benzylpenicillin (et antibiotikum) og salicylsyre og hermed beslægtede stoffer.
- Medicin, der kan forhøje indholdet af kalium i blodet, såsom vanddrivende medicin, kaliumtilskud, saltsubstitutter som indeholder kalium og ACE-hæmmere (blodtrykssænkende medicin), ciclosporin (undertrykker kroppens immunforsvar) og andre lægemidler såsom heparinnatrium (blodfortyndende medicin) .
- Medicin, der påvirkes af ændringer i kaliumindholdet i blodet, såsom hjertemedicin (f.eks. digoxin) eller medicin til at kontrollere hjerterytmen (f.eks. quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol), medicin, som bruges til psykiske lidelser (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin) og andre lægemidler, såsom visse antibiotika (f.eks. sparfloxacin, pentamidin) eller visse lægemidler til behandling af allergiske reaktioner (f.eks. terfenadin).
- Medicin til behandling af diabetes (insulin eller orale lægemidler såsom metformin).
- Colestyramin og colestipol, medicin til at sænke blodets fedtindhold.
- Medicin til at øge blodtrykket, såsom noradrenalin.
- Muskelafslappende medicin, såsom tubocurarin.
- Kalktilskud og/eller D-vitamintilskud.
- Anti-cholinerge lægemidler (medicin til behandling af en række forskellige lidelser, såsom mavekramper, urinblære spasmer, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom og som en hjælp til bedøvelse) såsom atropin og biperiden.
- Amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, som også bruges til at behandle eller forebygge visse sygdomme forårsaget af virus).
- Blodtrykssænkende medicin, binyrebarkhormoner (kortikosteroider), smertestillende medicin såsom non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), medicin til behandling af cancer, urinsyreigt (podagra) eller leddegigt.
- Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren - se også information under overskriften ”Tag ikke Tolucombi” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”.
- Digoxin.

Tolucombi kan øge den blodtrykssænkende virkning, både af anden blodtrykssænkende medicin og af

medicin, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baclofen eller amifostin). Desuden kan alkohol, barbiturater, morfinlignende smertestillende medicin, og medicin mod depression yderligere forværre et lavt blodtryk. Du kan opleve det som svimmelhed, når du rejser dig. Du skal derfor tale med din læge om eventuelt at få ændret doseringen af din medicin.

Blodtrykssænkningen med Tolucombi kan, blive mindre ved samtidig brug af medicin mod gigt og lette smerter (non-steroid antiinflammatorisk medicin (NSAID)), f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen.

### **Brug af Tolucombi sammen med mad og alkohol**

Du kan tage Tolucombi med eller uden mad.

Undgå at drikke alkohol før du har talt med din læge. Alkohol kan få dit blodtryk til falde yderligere og/eller øge risikoen for at du bliver svimmel eller føler dig mat.

### **Graviditet og amning**

#### Graviditet

Du skal fortælle din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive det). Din læge vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Tolucombi og tage en anden medicin i stedet for, før du bliver gravid, eller så snart du finder ud af, at du er gravid.

Du bør ikke tage Tolucombi tidligt i graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan give dit barn alvorlige skader.

#### Amning

Du skal fortælle din læge, hvis du ammer eller skal til at amme. Du bør ikke tage Tolucombi, hvis du ammer, og din læge vil muligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Man kan føle sig svimmel eller blive træt, når man tager Tolucombi. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt.

### **Tolucombi indeholder lactose, sorbitol og natrium**

Kontakt lægen, før De/du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem/dig, at De/du ikke tåler visse sukkerarter.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg indeholder 147,04 mg sorbitol pr. tablet, svarende til 5 mg/kg/dag, hvis kropsvægten er 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg og Tolucombi 80 mg/25 mg indeholder 294,08 mg sorbitol pr. tablet, svarende til 5 mg/kg/dag, hvis kropsvægten er 58,8 kg.

Patienter, der vejer 58,8 kg eller derunder skal tage i betragtning, at sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig at du (eller dit barn) har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan bryde ned fructose, skal du tale med din læge før du (eller dit barn) tager eller får dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

## **3. Sådan skal du tage Tolucombi**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis af Tolucombi er én tablet dagligt. Det er bedst at indtage tabletten på samme tid

hver dag. Tabletten kan tages både sammen med mad og alene. Tabletten synkes sammen med vand eller en anden væske. Det er vigtigt, at du tager Tolucombi hver dag, så længe din læge ikke siger andet.

Hvis din leverfunktion er nedsat, bør dosis ikke være højere end 40 mg/12,5 mg én gang om dagen.

#### **Hvis du har taget for meget Tolucombi**

Hvis du har taget for mange tabletter, kan du få symptomer såsom lavt blodtryk og hjertebanken. Langsom puls, svimmelhed, opkastning, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, er også rapporteret. På grund af hydrochlorthiazid, kan markant lavt blodtryk og lavt indhold af kalium i blodet også forekomme, hvilket kan resultere i kvalme, søvnighed og muskelkramper. Ved samtidig brug af lægemidler som digoxin eller andre antiarytmiske behandlinger kan du få uregelmæssig hjerterytme. Kontakt straks lægen, skadestuen eller apotekspersonalet.

#### **Hvis du har glemt at tage Tolucombi**

Hvis du glemmer at tage medicinen, skal du tage den straks du kommer i tanke om det, og derefter fortsætte som du plejer. Hvis du en dag ikke får taget din tablet, skal du blot tage den sædvanlige dosis næste dag. Du må **ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:**

Du skal straks kontakte din læge hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis\* (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen), hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), blærer og afskalning af det øverste lag af huden (toksisk epidermal nekrolyse). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere) eller er af ukendt hyppighed (toksisk epidermal nekrolyse), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet kan de være dødelige. En øget forekomst af sepsis er kun set med telmisartan, men kan ikke udelukkes for Tolucombi.

#### **Bivirkninger ved Tolucombi:**

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Nedsat kaliumindhold i blodet, angst, besvimelse, snurrende, prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi), følelse af at dreje rundt (svimmelhed), hjertebanken (takykardi), forstyrret hjerterytme, lavt blodtryk, et pludseligt fald i blodtrykket når du rejser dig op, stakåndethed (dyspnø), diaré, mundtørhed, luftafgang fra tarmen, rygsmerter, muskeltrækninger, muskelsmerter, erektil dysfunktion (manglende evne til at få eller opretholde erektion), brystmerter, forhøjet urinsyreindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Lungebetændelse (bronkitis), provokation eller forværring af systemisk lupus erythematosus (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen, hvilket forårsager ledsmerter, hududslæt og feber); ondt i halsen, bihulebetændelse, tristhed (depression), besvær med at falde i søvn (insomni), forringet syn, besvær med at trække vejret, mavesmerter, forstoppelse, oppustethed (dyspepsi), utilpashed (opkastning), mavekatar, unormal leverfunktion (japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning), rødme af huden, allergiske reaktioner såsom kløe eller udslæt, øget svedproduktion, nældefeber (urticaria), ledsmerter (arthralgi) og smerter i arme og ben, muskelkramper, influenzalignende symptomer, smerter. Desuden kan der forekomme forhøjet

urinsyreindhold, nedsat natriumindhold, forhøjet serumkreatinin, forøgede leverenzymmer samt kreatininkinase i blodet.

Nedenstående bivirkninger, der er blevet rapporteret for de to aktive indholdsstoffer, er også mulige bivirkninger for Tolucombi, selvom de ikke er set i kliniske studier med dette lægemiddel.

### **Telmisartan**

Hos patienter, der kun får telmisartan, er der i tillæg til ovenstående set følgende bivirkninger:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Øvre luftvejsinfektion (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, almindelig forkølelse), urinvejsinfektion, blodmangel (anæmi), høje kaliumniveauer, langsom hjerterytme (bradykardi), nedsat nyrefunktion inklusive akut nyresvigt, svaghed, hoste.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Lavt blodpladetal (trombocytopeni), øget mængde hvide blodlegemer (eosinofili), alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, lægemiddelfremkaldt udslæt), lavt blodsukker (hos diabetes patienter), maveproblemer, eksem, slidgigt, senebetændelse, nedsat hæmoglobin (et blodprotein), søvnighed.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Tiltagende arvævsdannelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)\*\*

\* Observationen kan være en tilfældighed eller kan være relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

\*\* Tilfælde af tiltagende arvævsdannelse i lungerne er blevet rapporteret ved indtagelse af telmisartan. Det er imidlertid ikke kendt, hvorvidt telmisartan var årsagen.

### **Hydrochlorthiazid**

Hos patienter, der kun får hydrochlorthiazid, er der, i tillæg til de bivirkninger, som er nævnt for Tolucombi, set følgende bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Utilpashed (kvalme), lavt magnesiumindhold i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Reduktion i blodplader, som øger risikoen for blødning eller blå mærker (små lilla-røde mærker på huden eller andet væv forårsaget af blødning), højt calciumindhold i blodet, hovedpine.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Forhøjet pH-værdi (forstyrrelse i syre-base-balancen) på grund af lavt kloridindhold i blodet, akut åndedrætsbesvær (symptomer omfatter svær åndenød, feber, svaghed og forvirring).

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (Hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra forhåndenværende data):

Betændelse i en spytkirtel, hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft), lavt (eller endda manglende) indhold af røde og hvide blodlegemer, alvorlig allergisk reaktion (f.eks. overfølsomhed, anafylaktisk reaktion), appetitløshed, rastløshed, svimmelhed, sløret eller gulligt syn, nedsat syn og øjesmerter (mulige tegn på væskeansamling i det vaskulære lag i øjet (choroidal effusion) eller akut nærsynethed eller akut snævervinklet grøn stær), betændelse i blodkarrene (nekrotiserende vaskulit), betændt bugspytkirtel, maveproblemer, gul i huden eller øjnene (gulsot), lupus-lignende symptomer (bivirkninger, som ligner en sygdom kaldet systemisk lupus erythematosus, hvor kroppens immunsystem angriber kroppen), hudsygdomme som f.eks. betændte blodkar i huden, øget følsomhed for sollys, udslæt, hudrødme, blærer på læber, øjne eller mund, afskalning af hud, feber (mulige tegn på erythema multiforme), svaghed, nyrebetændelse eller nedsat nyrefunktion, sukker i urinen (glykosuri), feber, forstyrrelse i elektrolytbalancen, højt indhold af kolesterol i blodet, nedsat

blodvolumen, forhøjet sukkerindhold i blodet, usikkerhed med at kontrollere sukkerindholdet i blod/urin hos patienter med diabetes mellitus eller forhøjet fedtindhold i blodet.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkort efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Tolucombi indeholder:**

- Aktive stoffer: telmisartan og hydrochlorthiazid.  
Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.  
Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.  
Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 25 mg hydrochlorthiazid.
- Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, mannitol, meglumin, povidon (K30), rød jernoxid (E172) – kun i 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg tabletter, kolloid vandfri silica, natriumhydroxid (E524), natriumstearylfumarat, sorbitol (E420) og gul jernoxid (E172) – kun i 80 mg/25 mg tabletter. Se punkt 2 "Tolucombi indeholder lactose, sorbitol og natrium".

### **Udseende og pakningsstørrelser**

40 mg/12,5 mg tabletter: dobbeltlaget, hvælvet, oval tablet, hvid til næsten hvid eller svagt lyserød på den ene side og lyserød marmorert på den anden side, tabletdimensioner 15 mm x 7 mm.

80 mg/12,5 mg tabletter: dobbeltlaget, hvælvet, oval tablet, hvid til næsten hvid eller svagt lyserød på den ene side og lyserød marmorert på den anden side, tabletdimensioner 18 mm x 9 mm.

80 mg/25 mg tabletter: dobbeltlaget, hvælvet, oval tablet, hvid til gullig på den ene side og gult marmorert på den anden side, tabletdimensioner 18 mm x 9 mm.

Blisterkort (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 tablet i en æske.

Blisterkort (OPA/Al/PE folie med tørremiddel//Al folie): 14 x 1 og 98 x 1 tablet i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

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



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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**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. Busuttill 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

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.