**VIÐAUKI I**

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

**1. HEITI LYFS**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

**2. INNIHALDSLÝSING**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

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

Hjálparefni með þekkta verkun

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Tafla.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

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

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension).

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

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skammtar

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

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

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

*Skert nýrnastarfsemi*

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

*Skert lifrarstarfsemi*

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

*Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skömmtum.

*Börn*

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

Lyfjagjöf

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

**4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir öðru hvoru virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Ofnæmi fyrir öðrum lyfjum sem eru súlfónamíðafleiður (hýdróklórtíazíð er súlfónamíðafleiða).

- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

- Gallteppa eða kvillar vegna þrenginga í gallvegum.

- Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín).

- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði (refractory hypokalemia), hækkað kalsíum í blóði.

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

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Meðganga

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

Skert lifrarstarfsemi

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

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

Nýrnaæðaháþrýstingur

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

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

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

Blóðþurrð í æðum

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

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

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

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

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

Annað ástand þar sem renín-angíótensín-aldósterónkerfið er örvað

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

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

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

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

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

Áhrif á efnaskipti og innkirtla

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

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

Truflanir á saltbúskap

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

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

- Blóðkalíumlækkun

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

- Blóðkalíumhækkun

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

- Blóðnatríumlækkun og blóðlýting vegna blóðklóríðalækkunar

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

- Blóðkalsíumhækkun

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

- Blóðmagnesíumlækkun

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

Laktósa, sorbitól og natríum

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

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

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

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

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

Mismunur á kynstofnum

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

Annað

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

Almennt

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu. Við notkun tíazíðþvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, hafa versnun eða virkjun rauðra úlfa komið fram.

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

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

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

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

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

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

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Litíum

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

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

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

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

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

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á

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

- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia (t.d. kínidín, hýdrókínidín, disópýramíð)

- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki III (t.d. amíódarón, sótalól, dófetilíð, ibútilíð)

- sum geðrofslyf (antipsychotics): (t.d. tíorídazín, klórprómazín, levómeprómazín, tríflúóperazín, cýamemazín, súlpiríð, súltópríð, amísúlpríð, tíapríð, pímozíð, halóperidól, dróperidól)

- önnur (t.d. bepridíl, cisapríð, dífemaníl, erýtromýcín IV, halófantrín, mízólastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vincamín IV).

Digitalisglýkósíðar

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

Digoxín

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

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Telmisartan getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

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

Sykursýkilyf (til inntöku og insúlín)

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

Metformín

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

Kólestýramín og kólestipólresín

Frásog hýdróklórtíazíðs minnkar í návist jónaskiptaresína.

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

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

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

Í einni rannsókn leiddi samhliða notkun telmisartans og ramiprils til allt að 2,5 faldrar aukningar á AUC0-24 og Cmax fyrir ramipril og ramiprilat. Klínísk mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

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

Verkun amína sem hafa áhrif á blóðþrýsting getur minnkað.

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

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

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

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

Kalsíumsölt

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

Beta-blokkar og díazóxíð

Tíazíð geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og díazóxíðs.

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

Amantadín

Tíazíð geta aukið hættu á aukaverkunum sem amantadín veldur.

Frumueyðandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, metótrexat)

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

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

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

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Meðganga

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

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

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

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

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

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

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

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

Brjóstagjöf

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

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

Frjósemi

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

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggisþáttum

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

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög sjaldgæfar: Berkjubólga, kokbólga, skútabólga

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Versnun eða virkjun rauðra úlfa1

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumlækkun

Mjög sjaldgæfar: Hækkuð þvagsýra í blóði, blóðnatríumlækkun

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: Kvíði

Mjög sjaldgæfar: Þunglyndi

Taugakerfi

Algengar: Sundl

Sjaldgæfar: Yfirlið, náladofi

Mjög sjaldgæfar: Svefnleysi, svefntruflanir

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir, þokusýn

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar: Svimi

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur, hjartsláttartruflanir

Æðar

Sjaldgæfar: Lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Andnauð

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

Meltingarfæri

Sjaldgæfar: Niðurgangur, munnþurrkur, vindgangur

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

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi/liftrarsjúkdómur2

Húð og undirhúð

Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur (einnig banvænn), roðaþot, kláði, útbrot, ofsviti, ofsakláði

Stoðkerfi og stoðvefur

Sjaldgæfar: Bakverkur, vöðvakrampar, vöðvaverkur

Mjög sjaldgæfar: Liðverkur, vöðvakrampar, verkur í útlim

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Stinningarvandamál

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar: Brjóstverkur

Mjög sjaldgæfar: Inflúensulík einkenni, verkur

Rannsóknaniðurstöður

Sjaldgæfar: Hækkun þvagsýru í blóði

Mjög sjaldgæfar: Hækkun kreatíníns í blóði, hækkun kreatínfosfókínasa í blóði, hækkun lifrarensíma

1: Byggt á reynslu eftir markaðssetningu

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

*Viðbótarupplýsingar um hvort efnið fyrir sig*

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

Telmisartan:

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

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

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Sýking í efri hluta öndunarfæra, þvagfærasýkingar þ.m.t. blöðrubólga

Mjög sjaldgæfar: Blóðeitrun, þ.m.t. banvæn3

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Blóðleysi

Mjög sjaldgæfar: Eósínfíklafjöld, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi, bráðaofnæmi

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun

Mjög sjaldgæfar: Blóðsykurslækkun (hjá sykursýkisjúklingum)

Hjarta

Sjaldgæfar: Hægsláttur

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar: Svefnhöfgi

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

Koma örsjaldan fyrir: Millivefslungnasjúkdómur3

Meltingarfæri

Mjög sjaldgæfar: Óþægindi í maga

Húð og undirhúð

Mjög sjaldgæfar: Exem, lyfjaútbrot, eitrunarútbrot á húð

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Liðhrörnun, verkur í sinum

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráð nýrnabilun)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar: Þróttleysi

Rannsóknaniðurstöður

Mjög sjaldgæfar: Lækkun blóðrauða

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

Hýdróklórtíazíð:

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

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

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Tíðni ekki þekkt: Munnvatnskirtlabólga

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

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

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Blóðflagnafæð (stundum ásamt purpura)

Tíðni ekki þekkt: Vanmyndunarblóðleysi, rauðalosblóðleysi, beinmergsbrestur, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, kyrningahrap

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi

Innkirtlar

Tíðni ekki þekkt: Ófullnægjandi stjórn á sykursýki

Efnaskipti og næring

Algengar: Blóðmagnesíumlækkun

Mjög sjaldgæfar: Blóðkalsíumhækkun

Koma örsjaldan fyrir: Blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar

Tíðni ekki þekkt: Lystarleysi, minnkuð matarlyst, saltaójafnvægi, of hátt kólesteról í blóði, of hár blóðsykur, blóðþurrð

Geðræn vandamál

Tíðni ekki þekkt: Eirðarleysi

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar: Höfuðverkur

Tíðni ekki þekkt: Svimi

Augu

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

Æðar

Tíðni ekki þekkt: Æðabólga með drepi

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði

Tíðni ekki þekkt: Brisbólga, magaóþægindi

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt: Lifrarfrumugula eða gula vegna gallteppu

Húð og undirhúð

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

Stoðkerfi og stoðvefur

Tíðni ekki þekkt: Máttleysi

Nýru og þvagfæri

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Tíðni ekki þekkt: Hiti

Rannsóknaniðurstöður

Tíðni ekki þekkt: Hækkun þríglýseríða

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlileg lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdómur

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

Blóðeitrun

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

Millivefssjúkdómur í lungum

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

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Ofskömmtun**

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

Einkenni

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

Meðferð

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

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

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

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

Verkunarháttur

Telmisartan, sem er virkt eftir inntöku, er sértækur angíótensín II viðtakablokki af undirflokki 1 (AT1). Telmisartan keppir við angíótensín II með mikilli sækni á bindistað þess á AT1-viðtakaundirflokki, en við hann er bundin hin þekkta verkun angíótensíns II. Telmisartan hefur ekki neina örvandi verkun (partial agonist acitivity) við AT1-viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT1-viðtakann. Bindingin er langvarandi. Telmisartan sýnir ekki sækni í aðra viðtaka, þar á meðal AT2 og aðra minna þekkta AT-viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt og heldur ekki áhrif þeirra við hugsanlega oförvun af völdum angíótensíns II en þéttni þess eykst fyrir tilstilli telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka vegna áhrifa telmisartans. Telmisartan hemur ekki renín í plasma manna eða lokar jónagöngum. Telmisartan hemur ekki ACE (angiotensin converting enzyme) (kínasa II), ensímið sem brýtur einnig niður bradýkínín. Því er ekki búist við að það valdi aukaverkunum sem verða fyrir tilstilli bradýkíníns.

80 mg skammtur af telmisartani sem gefinn var heilbrigðum sjálfboðaliðum kom nær alveg í veg fyrir blóðþrýstingshækkun af völdum angíótensíns II. Þessi hamlandi áhrif haldast í 24 klst. og eru mælanleg í allt að 48 klst.

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

Verkun og öryggi

Meðferð við háþrýstingi

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

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

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

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

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

**5.2 Lyfjahvörf**

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

Frásog:

Telmisartan: Eftir inntöku næst hámarksþéttni telmisartans eftir 0,5‑1,5 klst. Aðgengi telmisartans eftir 40 mg og 160 mg skammta var annars vegar 42% og hins vegar 58%. Fæða minnkar aðgengi telmisartans lítillega með minnkun á flatarmáli undir plasmaþéttni-tímaferli (AUC) um 6% fyrir 40 mg töflu og um 19% eftir 160 mg skammt. Plasmaþéttni er sú sama 3 klst. eftir inntöku hvort sem telmisartan er tekið fastandi eða með fæðu. Þessi litla minnkun á AUC er ekki talin minnka verkun lyfsins. Engin marktæk uppsöfnun verður á telmisartani í plasma eftir endurtekna skammta.

Hýdróklórtíazíð: Eftir inntöku Tolucombi næst hámarksþéttni hýdróklórtíazíðs eftir um 1,0‑3,0 klst. Vegna vaxandi útskilnaðar hýdróklórtíazíðs um nýru var nýting (absolute bioavailability) um 60%.

Dreifing:

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

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

Umbrot:

Telmisartan umbrotnar með samtengingu og myndar lyfjafræðilega óvirkt acýlglúkúróníð. Glúkúróníð óbreytts virka efnisins er eina umbrotsefnið sem hefur greinst í mönnum. Eftir einn stakan skammt af 14C-merktu telmisartani samsvarar glúkúróníðið um 11% af geislavirkninni sem mælist í plasma. Cýtókróm P450 ísóensím taka ekki þátt í umbrotum telmisartans.

Hýdróklórtíazíð er ekki umbrotið hjá mönnum.

Brotthvarf:

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

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

Línulegt/ólínulegt samband

Telmisartan: Lyfjahvörf telmisartans eftir inntöku eru ólínuleg á skammtabilinu 20‑160 mg og plasmaþéttni (Cmax og AUC) eykst hlutfallslega meira við stærri skammta.

Hýdróklórtíazíð sýnir línuleg lyfjahvörf.

Aldraðir

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

Kyn

Plasmaþéttni telmisartans er venjulega 2‑3 sinnum hærri hjá konum en körlum. Í klínískum rannsóknum sást hins vegar ekki marktæk aukning á blóðþrýstingssvörun eða tíðni stöðubundins lágþrýstings hjá konum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Meiri tilhneiging til hærri plasmaþéttni hýdróklórtíazíðs sást hjá konum en körlum. Þetta er ekki talið hafa klíníska þýðingu.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

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

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

**6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar**

**6.1 Hjálparefni**

Hýdroxýprópýlsellulósi

Laktósaeinhýdrat

Magnesíumsterat

Mannitól

Meglúmín

Póvídón (K30)

Rautt járnoxíð (E172)

Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumhýdroxíð (E524)

Natríumsterýlfúmarat

Sorbitól (E420)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

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

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

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluhitastig lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009

EU/1/13/821/010

EU/1/13/821/031

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

EU/1/13/821/011

EU/1/13/821/012

EU/1/13/821/013

EU/1/13/821/014

EU/1/13/821/015

EU/1/13/821/016

EU/1/13/821/017

EU/1/13/821/018

EU/1/13/821/019

EU/1/13/821/020

EU/1/13/821/032

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. mars 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. janúar 2018.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/).

Upplýsingar á íslensku eru á [http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is/).

**1. HEITI LYFS**

Tolucombi 80 mg/25 mg töflur

**2. INNIHALDSLÝSING**

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Tafla.

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

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension).

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

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skammtar

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

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

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

*Skert nýrnastarfsemi*

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

*Skert lifrarstarfsemi*

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

*Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skömmtum.

*Börn*

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

Lyfjagjöf

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

**4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir öðru hvoru virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Ofnæmi fyrir öðrum lyfjum sem eru súlfónamíðafleiður (hýdróklórtíazíð er súlfónamíðafleiða).

- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

- Gallteppa eða kvillar vegna þrenginga í gallvegum.

- Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín).

- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði (refractory hypokalemia), hækkað kalsíum í blóði.

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

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Meðganga

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

Skert lifrarstarfsemi

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

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

Nýrnaæðaháþrýstingur

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

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

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

Blóðþurrð í æðum

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

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

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

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

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

Annað ástand þar sem renín-angíótensín-aldósterónkerfið er örvað

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

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

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

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

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

Áhrif á efnaskipti og innkirtla

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

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

Truflanir á saltbúskap

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

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

- Blóðkalíumlækkun

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

- Blóðkalíumhækkun

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

- Blóðnatríumlækkun og blóðlýting vegna blóðklóríðalækkunar

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

- Blóðkalsíumhækkun

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

- Blóðmagnesíumlækkun

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

Laktósa, sorbitól og natríum

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

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

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

Mismunur á kynstofnum

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

Annað

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

Almennt

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu. Við notkun tíazíðþvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, hafa versnun eða virkjun rauðra úlfa komið fram. Við notkun tíazíðþvagræsilyfja hafa sést tilvik um ljósnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.8). Komi ljósnæmisviðbrögð fram meðan á meðferð stendur er ráðlagt að stöðva meðferð. Ef endurtekin notkun þvagræsilyfs er talin nauðsynleg er mælt með því að verja útsett svæði gegn sól eða tilbúinni UVA geislun.

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

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

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

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

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

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Litíum

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

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

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

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

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

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á

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

- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia (t.d. kínidín, hýdrókínidín, disópýramíð)

- lyf við hjartsláttaróreglu af flokki III (t.d. amíódarón, sótalól, dófetilíð, ibútilíð)

- sum geðrofslyf (antipsychotics): (t.d. tíorídazín, klórprómazín, levómeprómazín, tríflúóperazín, cýamemazín, súlpiríð, súltópríð, amísúlpríð, tíapríð, pímozíð, halóperidól, dróperidól)

- önnur (t.d. bepridíl, cisapríð, dífemaníl, erýtromýcín IV, halófantrín, mízólastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vincamín IV).

Digitalisglýkósíðar

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

Digoxín

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

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Telmisartan getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

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

Sykursýkilyf (til inntöku og insúlín)

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

Metformín

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

Kólestýramín og kólestipólresín

Frásog hýdróklórtíazíðs minnkar í návist jónaskiptaresína.

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

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

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

Í einni rannsókn leiddi samhliða notkun telmisartans og ramiprils til allt að 2,5 faldrar aukningar á AUC0-24 og Cmax fyrir ramipril og ramiprilat. Klínísk mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

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

Verkun amína sem hafa áhrif á blóðþrýsting getur minnkað.

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

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

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

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

Kalsíumsölt

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

Beta-blokkar og díazóxíð

Tíazíð geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og díazóxíðs.

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

Amantadín

Tíazíð geta aukið hættu á aukaverkunum sem amantadín veldur.

Frumueyðandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, metótrexat)

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

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

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

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Meðganga

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

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

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

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

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

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

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

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

Brjóstagjöf

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

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

Frjósemi

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

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

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

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggisþáttum

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

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög sjaldgæfar: Berkjubólga, kokbólga, skútabólga

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Versnun eða virkjun rauðra úlfa1

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumlækkun

Mjög sjaldgæfar: Hækkuð þvagsýra í blóði, blóðnatríumlækkun

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: Kvíði

Mjög sjaldgæfar: Þunglyndi

Taugakerfi

Algengar: Sundl

Sjaldgæfar: Yfirlið, náladofi

Mjög sjaldgæfar: Svefnleysi, svefntruflanir

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir, þokusýn

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar: Svimi

Hjarta

Sjaldgæfar: Hraðtaktur, hjartsláttartruflanir

Æðar

Sjaldgæfar: Lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Andnauð

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

Meltingarfæri

Sjaldgæfar: Niðurgangur, munnþurrkur, vindgangur

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

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi/liftrarsjúkdómur2

Húð og undirhúð

Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur (einnig banvænn), roðaþot, kláði, útbrot, ofsviti, ofsakláði

Stoðkerfi og stoðvefur

Sjaldgæfar: Bakverkur, vöðvakrampar, vöðvaverkur

Mjög sjaldgæfar: Liðverkur, vöðvakrampar, verkur í útlim

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Stinningarvandamál

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar: Brjóstverkur

Mjög sjaldgæfar: Inflúensulík einkenni, verkur

Rannsóknaniðurstöður

Sjaldgæfar: Hækkun þvagsýru í blóði

Mjög sjaldgæfar: Hækkun kreatíníns í blóði, hækkun kreatínfosfókínasa í blóði, hækkun lifrarensíma

1: Byggt á reynslu eftir markaðssetningu

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

*Viðbótarupplýsingar um hvort efnið fyrir sig*

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

Telmisartan:

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

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

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Sýking í efri hluta öndunarfæra, þvagfærasýkingar þ.m.t. blöðrubólga

Mjög sjaldgæfar: Blóðeitrun, þ.m.t. banvæn3

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Blóðleysi

Mjög sjaldgæfar: Eósínfíklafjöld, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi, bráðaofnæmi

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun

Mjög sjaldgæfar: Blóðsykurslækkun (hjá sykursýkisjúklingum)

Hjarta

Sjaldgæfar: Hægsláttur

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar: Svefnhöfgi

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Hósti

Koma örsjaldan fyrir: Millivefslungnasjúkdómur3

Meltingarfæri

Mjög sjaldgæfar: Óþægindi í maga

Húð og undirhúð

Mjög sjaldgæfar: Exem, lyfjaútbrot, eitrunarútbrot á húð

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Liðhrörnun, verkur í sinum

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: Skert nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráð nýrnabilun)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar: Þróttleysi

Rannsóknaniðurstöður

Mjög sjaldgæfar: Lækkun blóðrauða

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

Hýdróklórtíazíð:

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

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

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Tíðni ekki þekkt: Munnvatnskirtlabólga

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

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

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Blóðflagnafæð (stundum ásamt purpura)

Tíðni ekki þekkt: Vanmyndunarblóðleysi, rauðalosblóðleysi, beinmergsbrestur, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, kyrningahrap

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi

Innkirtlar

Tíðni ekki þekkt: Ófullnægjandi stjórn á sykursýki

Efnaskipti og næring

Algengar: Blóðmagnesíumlækkun

Mjög sjaldgæfar: Blóðkalsíumhækkun

Koma örsjaldan fyrir: Blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar

Tíðni ekki þekkt: Lystarleysi, minnkuð matarlyst, saltaójafnvægi, of hátt kólesteról í blóði, of hár blóðsykur, blóðþurrð

Geðræn vandamál

Tíðni ekki þekkt: Eirðarleysi

Taugakerfi

Mjög sjaldgæfar: Höfuðverkur

Tíðni ekki þekkt: Svimi

Augu

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

Æðar

Tíðni ekki þekkt: Æðabólga með drepi

Meltingarfæri

Algengar: Ógleði

Tíðni ekki þekkt: Brisbólga, magaóþægindi

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt: Lifrarfrumugula eða gula vegna gallteppu

Húð og undirhúð

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

Stoðkerfi og stoðvefur

Tíðni ekki þekkt: Máttleysi

Nýru og þvagfæri

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Tíðni ekki þekkt: Hiti

Rannsóknaniðurstöður

Tíðni ekki þekkt: Hækkun þríglýseríða

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlileg lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdómur

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

Blóðeitrun

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

Millivefssjúkdómur í lungum

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

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Ofskömmtun**

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

Einkenni

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

Meðferð

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

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renín‑angíótensínkerfið, angíótensín II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum, ATC flokkur: C09DA07.

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

Verkunarháttur

Telmisartan, sem er virkt eftir inntöku, er sértækur angíótensín II viðtakablokki af undirflokki 1 (AT1). Telmisartan keppir við angíótensín II með mikilli sækni á bindistað þess á AT1-viðtakaundirflokki, en við hann er bundin hin þekkta verkun angíótensíns II. Telmisartan hefur ekki neina örvandi verkun (partial agonist acitivity) við AT1-viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT1-viðtakann. Bindingin er langvarandi. Telmisartan sýnir ekki sækni í aðra viðtaka, þar á meðal AT2 og aðra minna þekkta AT-viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt og heldur ekki áhrif þeirra við hugsanlega oförvun af völdum angíótensíns II en þéttni þess eykst fyrir tilstilli telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka vegna áhrifa telmisartans. Telmisartan hemur ekki renín í plasma manna eða lokar jónagöngum. Telmisartan hemur ekki ACE (angiotensin converting enzyme) (kínasa II), ensímið sem brýtur einnig niður bradýkínín. Því er ekki búist við að það valdi aukaverkunum sem verða fyrir tilstilli bradýkíníns.

80 mg skammtur af telmisartani sem gefinn var heilbrigðum sjálfboðaliðum kom nær alveg í veg fyrir blóðþrýstingshækkun af völdum angíótensíns II. Þessi hamlandi áhrif haldast í 24 klst. og eru mælanleg í allt að 48 klst.

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

Verkun og öryggi

Meðferð við háþrýstingi

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

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

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

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

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

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

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

**5.2 Lyfjahvörf**

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

Frásog:

Telmisartan: Eftir inntöku næst hámarksþéttni telmisartans eftir 0,5‑1,5 klst. Aðgengi telmisartans eftir 40 mg og 160 mg skammta var annars vegar 42% og hins vegar 58%. Fæða minnkar aðgengi telmisartans lítillega með minnkun á flatarmáli undir plasmaþéttni-tímaferli (AUC) um 6% fyrir 40 mg töflu og um 19% eftir 160 mg skammt. Plasmaþéttni er sú sama 3 klst. eftir inntöku hvort sem telmisartan er tekið fastandi eða með fæðu. Þessi litla minnkun á AUC er ekki talin minnka verkun lyfsins. Engin marktæk uppsöfnun verður á telmisartani í plasma eftir endurtekna skammta.

Hýdróklórtíazíð: Eftir inntöku Tolucombi næst hámarksþéttni hýdróklórtíazíðs eftir um 1,0‑3,0 klst. Vegna vaxandi útskilnaðar hýdróklórtíazíðs um nýru var nýting (absolute bioavailability) um 60%.

Dreifing:

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

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

Umbrot:

Telmisartan umbrotnar með samtengingu og myndar lyfjafræðilega óvirkt acýlglúkúróníð. Glúkúróníð óbreytts virka efnisins er eina umbrotsefnið sem hefur greinst í mönnum. Eftir einn stakan skammt af 14C-merktu telmisartani samsvarar glúkúróníðið um 11% af geislavirkninni sem mælist í plasma. Cýtókróm P450 ísóensím taka ekki þátt í umbrotum telmisartans.

Hýdróklórtíazíð er ekki umbrotið hjá mönnum.

Brotthvarf:

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

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

Línulegt/ólínulegt samband

Telmisartan: Lyfjahvörf telmisartans eftir inntöku eru ólínuleg á skammtabilinu 20‑160 mg og plasmaþéttni (Cmax og AUC) eykst hlutfallslega meira við stærri skammta.

Hýdróklórtíazíð sýnir línuleg lyfjahvörf.

Aldraðir

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

Kyn

Plasmaþéttni telmisartans er venjulega 2‑3 sinnum hærri hjá konum en körlum. Í klínískum rannsóknum sást hins vegar ekki marktæk aukning á blóðþrýstingssvörun eða tíðni stöðubundins lágþrýstings hjá konum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Meiri tilhneiging til hærri plasmaþéttni hýdróklórtíazíðs sást hjá konum en körlum. Þetta er ekki talið hafa klíníska þýðingu.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

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

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

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

**6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar**

**6.1 Hjálparefni**

Hýdroxýprópýlsellulósi

Laktósaeinhýdrat

Magnesíumsterat

Mannitól

Meglúmín

Póvídón (K30)

Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumhýdroxíð (E524)

Natríumsterýlfúmarat

Sorbitól (E420)

Gult járnoxíð (E172)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymsluþol**

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

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

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluhitastig lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/821/021

EU/1/13/821/022

EU/1/13/821/023

EU/1/13/821/024

EU/1/13/821/025

EU/1/13/821/026

EU/1/13/821/027

EU/1/13/821/028

EU/1/13/821/029

EU/1/13/821/030

EU/1/13/821/033

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. mars 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. janúar 2018.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/).

Upplýsingar á íslensku eru á [http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is/).

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

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

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

KRKA-POLSKA Sp.z. o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

Pólland

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slóvenía

TAD Pharma GmbH

Heinz-Lohmann- Straße 5

27472 Cuxhaven

Þýskaland

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

* **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

* **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

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

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

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

A. ÁLETRANIR

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI ASKJA** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

telmisartan/hýdróklórtíazíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

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

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat og sorbitól (E420).

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Tafla.

*Þynna (OPA/Ál/PVC þynna//Ál þynna):*

14 x 1 tafla

28 x 1 tafla

30 x 1 tafla

56 x 1 tafla

60 x 1 tafla

84 x 1 tafla

90 x 1 tafla

98 x 1 tafla

100 x 1 tafla

*Þynna (OPA/Ál/PE þynna með þurrkefni //Ál þynna):*

14 x 1 tafla

98 x 1 tafla

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

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

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009

EU/1/13/821/010

EU/1/13/821/031

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  **ÞYNNA** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Tolucombi 40 mg/12,5 mg töflur

telmisartan/hýdróklórtíazíð

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ANNAÐ** |

Aðeins á þynnum sem innihalda 7 töflur

MÁN

ÞRI

MIÐ

FIM

FÖS

LAU

SUN

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI ASKJA** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

telmisartan/hýdróklórtíazíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

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

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat og sorbitól (E420).

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Tafla.

*Þynna (OPA/Ál/PVC þynna//Ál þynna):*

14 x 1 tafla

28 x 1 tafla

30 x 1 tafla

56 x 1 tafla

60 x 1 tafla

84 x 1 tafla

90 x 1 tafla

98 x 1 tafla

100 x 1 tafla

*Þynna (OPA/Ál/PE þynna með þurrkefni//Ál þynna):*

14 x 1 tafla

98 x 1 tafla

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

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

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/13/821/011

EU/1/13/821/012

EU/1/13/821/013

EU/1/13/821/014

EU/1/13/821/015

EU/1/13/821/016

EU/1/13/821/017

EU/1/13/821/018

EU/1/13/821/019

EU/1/13/821/020

EU/1/13/821/032

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  **ÞYNNA** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur

telmisartan/hýdróklórtíazíð

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ANNAÐ** |

Aðeins á þynnum sem innihalda 7 töflur

MÁN

ÞRI

MIÐ

FIM

FÖS

LAU

SUN

|  |
| --- |
| **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  **YTRI ASKJA** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Tolucombi 80 mg/25 mg töflur

telmisartan/hýdróklórtíazíð

|  |
| --- |
| **2. VIRK(T) EFNI** |

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

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat og sorbitól (E420).

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

|  |
| --- |
| **4. LYFJAFORM OG INNIHALD** |

Tafla.

*Þynna (OPA/Ál/PVC þynna//Ál þynna):*

14 x 1 tafla

28 x 1 tafla

30 x 1 tafla

56 x 1 tafla

60 x 1 tafla

84 x 1 tafla

90 x 1 tafla

98 x 1 tafla

100 x 1 tafla

*Þynna (OPA/Ál/PE þynna með þurrkefni//Ál þynna):*

14 x 1 tafla

98 x 1 tafla

|  |
| --- |
| **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)** |

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

|  |
| --- |
| **6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ** |

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

|  |
| --- |
| **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF** |

|  |
| --- |
| **8. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI** |

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

|  |
| --- |
| **11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA** |

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

|  |
| --- |
| **12. MARKAÐSLEYFISNÚMER** |

EU/1/13/821/021

EU/1/13/821/022

EU/1/13/821/023

EU/1/13/821/024

EU/1/13/821/025

EU/1/13/821/026

EU/1/13/821/027

EU/1/13/821/028

EU/1/13/821/029

EU/1/13/821/030

EU/1/13/821/033

|  |
| --- |
| **13. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN** |

|  |
| --- |
| **15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR** |

|  |
| --- |
| **16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI** |

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  **ÞYNNA** |

|  |
| --- |
| **1. HEITI LYFS** |

Tolucombi 80 mg/25 mg töflur

telmisartan/hýdróklórtíazíð

|  |
| --- |
| **2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA** |

KRKA

|  |
| --- |
| **3. FYRNINGARDAGSETNING** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. LOTUNÚMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ANNAÐ** |

Aðeins á þynnum sem innihalda 7 töflur

MÁN

ÞRI

MIÐ

FIM

FÖS

LAU

SUN

B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

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

**Tolucombi 80 mg/12,5 mg töflur**

**Tolucombi 80 mg/25 mg töflur**

telmisartan/hýdróklórtíazíð

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**:

1. Upplýsingar um Tolucombi og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Tolucombi

3. Hvernig nota á Tolucombi

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Tolucombi

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Tolucombi og við hverju það er notað**

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

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

- Hýdróklórtíazíð tilheyrir flokki lyfja sem kallast tíazíðþvagræsilyf og það eykur þvagmyndun sem veldur lækkun blóðþrýstings.

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

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

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

**2. Áður en byrjað er að nota Tolucombi**

**Ekki má nota Tolucombi:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði eða öðrum lyfjum sem eru súlfónamíðafleiður.

- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Tolucombi snemma á meðgöngu - sjá kaflann um meðgöngu)

- ef um er að ræða alvarleg lifrarvandamál svo sem gallteppu eða þrengingu í gallvegum (vandkvæði við losun galls úr lifur og gallblöðru) eða annan alvarlegan lifrarsjúkdóm.

- ef um er að ræða alvarlegan nýrnasjúkdóm.

- ef um er að ræða of lítið af kalíum eða of mikið af kalsíum í blóði sem ekki batnar við meðferð.

* ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

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

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

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

- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur), getur komið fram við skort á vökva (óeðlilega mikið tap á vökva úr líkamanum) eða við skort á söltum vegna þvagræsimeðferðar, saltsnauðs mataræðis, niðurgangs, uppkasta eða blóðskilunar.

- Nýrnasjúkdómur eða nýrnaígræðsla.

- Nýrnaslagæðaþrengsli (þrenging á bláæðum í öðru eða báðum nýrum).

- Lifrarsjúkdómar.

- Hjartakvilli.

- Sykursýki.

- Þvagsýrugigt.

- Hækkuð aldósteróngildi (uppsöfnun vatns og salta í líkamanum ásamt ójafnvægi ýmissa blóðsalta).

- Rauðir úlfar (einnig kallað helluroði eða „SLE”) sem er sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið ræðst á líkamann.

- Virka innihaldsefnið hýdróklórtíazíð getur valdið óvenjulegum viðbrögðum sem leiða til sjónskerðingar og augnverks. Þetta gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í auganu og getur komið fram innan nokkurra tíma (klukkustunda) eða vikna frá töku Tolucombi. Ef þetta er ekki meðhöndlað getur það leitt til óafturkræfrar sjónskerðingar.

* ef þú færð húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd á meðan á meðferð stendur. Meðferð með hydrochlorothiazidi, einkum við langtíma notkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú notar Tolucombi.

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

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

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

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

Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna.

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

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

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

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

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

**Börn og unglingar**

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

**Notkun annarra lyfja samhliða Tolucombi**

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

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.

- Lyf sem tengjast blóðkalíumlækkun eins og þvagræsilyf, hægðalyf (t.d. laxerolía), barksterar (t.d. prednisón), ACTH (hormón), amfóterisín (lyf við sveppasýkingum), karbenoxólón (notað til meðferðar á munnsárum), penicillín-G natríum (sýklalyf), og salisýlsýra og afleiður hennar.

- Lyf sem geta valdið blóðkalíumhækkun eins og kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíum fæðubótarefni, saltlíki sem innihalda kalíum, ACE­ hemlar, cyklósporin (ónæmisbælandi lyf) og önnur lyf svo sem heparínnatríum (segavarnarlyf).

- Lyf sem breytingar á kalíumstyrk í blóði hafa áhrif á eins og hjartalyf (t.d. dígoxín) eða lyf við hjartsláttaróreglu (t.d. kínidín, disópýramíð, amíódarón, sótalól), geðrofslyf (t.d. tíorídazín, klórprómazín, levómeprómasín) og önnur lyf eins og ákveðin sýklalyf (t.d. sparfloxacín, pentamidín) eða ákveðin lyf til meðhöndlunar á ofnæmisviðbrögðum (t.d. terfenadín).

- Lyf til meðhöndlunar á sykursýki (insúlín eða lyf til inntöku eins og metformín).

- Kólestýramín og kólestipól, lyf notuð til að lækka blóðfitugildi.

- Lyf sem notuð eru til að auka blóðþrýsting, eins og noradrenalín.

- Vöðvaslakandi lyf, eins og túbukúrarín.

- Kalsíumuppbót/eða fæðubótarefni með D-vítamíni.

- Andkólínvirk lyf (lyf notuð til að meðhöndla ýmsa sjúkdóma eins og verki í meltingarfærum, krampa í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakrampa, Parkisonsveiki og sem hjálp við svæfingu) eins og atrópín og biperíden.

- Amantadín (lyf notað til að meðhöndla Parkisonsveiki og einnig notað til að meðhöndla eða koma í veg fyrir ákveðna sjúkdóma sem orsakast af veirum).

- Önnur lyf til meðhöndlunar á háum blóðþrýstingi, barksterar, verkjalyf (eins og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)), krabbameinslyf, lyf við þvagsýrugigt eða gigtarlyf.

* Ef þú notar ACE‑hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Tolucombi“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
* Digoxín.

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

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

**Notkun Tolucombi með mat eða áfengi**

Taka má Tolucombi með eða án matar.

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

**Meðganga og brjóstagjöf**

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

**Akstur og notkun véla**

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

**Tolucombi inniheldur laktósa, sorbitól og natríum**

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

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

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

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

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

**3. Hvernig nota á Tolucombi**

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

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

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

**Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

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

**Ef gleymist að taka Tolucombi**

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

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

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

**Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknismeðferðar:**

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

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

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

**Hugsanlegar aukaverkanir af völdum Tolucombi:**

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

Sundl.

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

Lækkuð kalíumgildi í blóði, kvíði, yfirlið, náladofi, svimi, hraður hjartsláttur, hjartsláttartruflanir, lágþrýstingur, skyndilegt blóðþrýstingsfall þegar staðið er á fætur, mæði, niðurgangur, munnþurrkur, vindgangur, bakverkur, vöðvakrampar, vöðvaverkir, ristruflanir (að geta ekki náð eða viðhaldið stinningu), brjóstverkur, hækkuð þvagsýra í blóði.

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

Bólgur í lungum (berkjubólga), virkjun eða versnun rauðra úlfa (sjúkdómur sem lýsir sér í því að ónæmiskerfi líkamans ræðst gegn líkamanum, sem veldur liðverkjum, útbrotum og sótthita), hálsbólga, skútabólga, depurð (þunglyndi), erfiðleikar við að sofna (svefnleysi), sjóntruflanir, öndunarörðugleikar, kviðverkir, hægðatregða, uppþemba (meltingartruflanir), ógleði (uppköst), magabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi (meiri líkur eru á þessum aukaverkunum hjá japönskum sjúklingum), hörundsroði (roðaþot), ofnæmisviðbrögð eins og kláði og útbrot, aukin svitamyndun, ofsakláði, liðverkir og verkir í útlimum, vöðvakrampar, flensulík einkenni, verkir, lág gildi natríums, hækkuð gildi kreatíníns, lifrarensíma eða kreatínfosfókínasa í blóði.

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

**Telmisartan**

Eftirtaldar aukaverkanir hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem taka telmisartan eitt og sér:

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

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

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

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

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

Vaxandi örvefsmyndun í lungnavef (millivefssjúkdómur í lungum)\*\*.

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

\*\* Greint hefur verið frá tilvikum um vaxandi örvefsmyndun í lungnavef við inntöku telmisartans. Samt sem áður er ekki vitað hvort telmisartan var þess valdandi.

**Hýdróklórtíazíð**

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

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

Ógleði (flökurleiki), lágt magnesíumgildi í blóði.

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

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

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

Hækkað pH gildi (truflanir á sýru- og basajafnvægi) vegna lágs klóríðgildis í blóði.

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

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

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Tolucombi**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluhitastig lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Tolucombi inniheldur**

- Virku innihaldsefnin eru telmisartan og hýdróklórtíazíð.

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

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

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

- Önnur innihaldsefni eru: hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat, mannitól, meglúmín, póvídón (K30), rautt járnoxíð (E172) - aðeins í 40 mg/12,5 mg og 80 mg/12,5 mg töflunum, vatnsfrí kísilkvoða, natríumhýdroxíð (E524), natríumsterýlfúmarat, sorbitól (E420) og gult járnoxíð (E172) - aðeins í 80 mg/25 mg töflunum. Sjá kafla 2 „Tolucombi inniheldur laktósa, sorbitól og natríum“.

**Lýsing á útliti Tolucombi og pakkningastærðir**

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

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

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðendur**

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  KRKA Belgium, SA.  Tél/Tel:+32 (0) 487 50 73 62 | **Lietuva**  UAB KRKA Lietuva  Tel: + 370 5 236 27 40 |
| **България**  КРКА България ЕООД  Teл.: **+** 359 (02)962 34 50 | **Luxembourg/Luxemburg**  KRKA Belgium, SA.  Tél/Tel:+32 (0) 487 50 73 62 (BE) |
| **Česká republika**  KRKA ČR, s.r.o.  Tel: + 420 (0) 221 115 150 | **Magyarország**  KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  Tel.: + 36 (1) 355 8490 |
| **Danmark**  KRKA Sverige AB  Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE) | **Malta**  E. J. Busuttil Ltd.  Tel: + 356 21 445 885 |
| **Deutschland**  TAD Pharma GmbH  Tel: + 49 (0) 4721 606-0 | **Nederland**  KRKA Belgium, SA.  Tel:+ 32 (0) 487 50 73 62 (BE) |
| **Eesti**  KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  Tel: + 372 (0) 6 671 658 | **Norge**  KRKA Sverige AB  Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE) |
| **Ελλάδα**  QUALIA PHARMA S.A.  Τηλ: +30 210 6256177 | **Österreich**  KRKA Pharma GmbH, Wien  Tel: + 43 (0)1 66 24 300 |
| **España**  KRKA Farmacéutica, S.L.  Tel: + 34 911 61 03 81 | **Polska**  KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  Tel.: + 48 (0)22 573 7500 |
| **France**  KRKA France Eurl  Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25 | **Portugal**  KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  Tel: + 351 (0)21 46 43 650 |
| **Hrvatska**  KRKA - FARMA d.o.o.  Tel: + 385 1 6312 100 | **România**  KRKA Romania S.R.L., Bucharest  Tel: + 4 021 310 66 05 |
| **Ireland**  KRKA Pharma Dublin, Ltd.  Tel: + 353 1 293 91 80 | **Slovenija**  KRKA, d.d., Novo mesto  Tel: + 386 (0) 1 47 51 100 |
| **Ísland**  LYFIS ehf.  Sími: + 354 534 3500 | **Slovenská** **republika**  KRKA Slovensko, s.r.o.  Tel: + 421 (0) 2 571 04 501 |
| **Italia**  KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  Tel: + 39 02 3300 8841 | **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**  Consilient Health (UK) Ltd.  Tel: + 44 (0)203 751 1888 |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu/).

Upplýsingar á íslensku eru á [http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is/).