

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg tabletit

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg tabletit

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Yksi 80 mg/25 mg tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 40 mg/12,5 mg tabletti sisältää 90,36 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 80 mg/12,5 mg tabletti sisältää 193,22 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 80 mg/25 mg tabletti sisältää 180,72 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

40 mg/12,5 mg tabletit: toiselta puolelta valkoinen tai luonnonvalkoinen ja toiselta puolelta punainen, mahdollisesti täplikäs, kaksoiskupera, pitkänomainen, päällystämätön kaksikerrostabletti, jonka pituus on noin 13 mm ja leveys 6,2 mm ja jonka punaisella puolella on merkintä ”T1” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

80 mg/12,5 mg tabletit: toiselta puolelta valkoinen tai luonnonvalkoinen ja toiselta puolelta punainen, mahdollisesti täplikäs, kaksoiskupera, pitkänomainen, päällystämätön kaksikerrostabletti, jonka pituus on noin 16,2 mm ja leveys 7,9 mm ja jonka punaisella puolella on merkintä ”T2” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

80 mg/25 mg tabletit: toiselta puolelta valkoinen tai luonnonvalkoinen ja toiselta puolelta keltainen, mahdollisesti täplikäs, kaksoiskupera, pitkänomainen, päällystämätön kaksikerrostabletti, jonka pituus on noin 16,2 mm ja leveys 7,9 mm ja jonka keltaisella puolella on merkintä ”T2” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertension hoito.

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

Kiinteä annosyhdistelmä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord (80 mg telmisartaania / 25 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg -valmistetta (80 mg telmisartaania / 12,5 mg hydroklooritiatsidia) tai aikuisille, joiden verenpaine on aiemmin saatu

hallintaan antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 40 mg telmisartaania sisältävillä tableteilla.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 80 mg telmisartaania sisältävillä tableteilla.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg -valmisteella tai potilaille, joiden verenpainetta on aiemmin saatu hallintaan antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

### Munuaisten vajaatoiminta

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää yhtä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg -tablettia vuorokaudessa.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### Läkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa.

### Pediatriset potilaat

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -tabletteja säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

## 4.3 Vasta-aiheet

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

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireenia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Raskaus

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

##### Maksan vajaatoiminta

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoituu pääasiassa sappeen. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

##### Renovaskulaarinen hypertensio

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

##### Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten siirto

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (ks. kohta 4.3).

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seurantaa. Tiatsididiureettiin liittyvää atsotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

##### Intravaskulaarinen hypovolemia

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama volyymin ja/tai natriumin vaje. Nämä tilat pitää korjata ennen Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -hoidon aloittamista.

##### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

#### Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

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

#### Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käyttöä ei suositella.

#### Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

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

#### Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

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

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

#### Elektrolyyttitasapainon häiriöt

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

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

#### - Hypokalemia

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

#### - Hyperkalemia

Toisaalta Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen telmisartaanikomponentti salpaa angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteella, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä

diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

- Hyponatremia ja hypokloreminen alkaloosi

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen ei ole osoitettu vähentävän tai estävän diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievää, eikä vaadi hoitoa.

- Hyperkalsemia

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkivirauhasen toimintakokeita.

- Hypomagneemia

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

#### Laktoosimonohydraatti

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi ja/tai harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### Etniset erot

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

#### Muuta

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

#### Yleistä

Yliherkkyyshäiriöt hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla.

SLE-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

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

#### Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

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

## Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

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

### **Akuutti hengitystietokisuus**

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietokisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Litium

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

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

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

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

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

## Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seurantaan suositellaan annettaessa Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä.

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

## Digitalisglykosidit

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

## Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %). Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanahoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

## Muut verenpainelääkkeet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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

## Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

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

## Metformiini

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

## Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

## Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

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

alentavaa vaikutusta.

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

Eräässä tutkimuksessa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin AUC<sub>0-24</sub>- ja C<sub>max</sub>-arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

#### Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

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

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

#### Kalsiumsuolat

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

#### Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

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

#### Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

#### Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

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

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

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

Ei ole olemassa riittävästi tietoja Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

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

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

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle hättävää vaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

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

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

## Imetys

Koska Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteiden käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteiden käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Muu hoito turvallisemmaksi tiedetyllä valmisteella on suositeltavaa, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai keskoslapsi.

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteiden käyttö imetyksenaikana ei ole suositeltavaa. Jos Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta käytetään imetyksenaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

## Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta

urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta tai uneliaisuutta saattaa satunnaisesti esiintyä käytettäessä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteella oli samaa luokkaa kuin käytettäessä telmisartaania yksin. Satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa oli mukana 1 471 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiota (835) tai pelkästään telmisartaania (636).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ja profiili Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg -valmisteella oli samaa luokkaa kuin Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg -valmisteella.

Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

##### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

##### Infektiot

Harvinainen: Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus

##### Immuunijärjestelmä

Harvinainen: SLE:n (systeeminen lupus erythematosus) paheneminen tai aktivoituminen<sup>1</sup>

##### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Hypokalemia  
Harvinainen: Hyperurikemia, hyponatremia

##### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: Ahdistuneisuus

Harvinainen:	Masennus
Hermosto	
Yleinen:	Heitehuimaus
Melko harvinainen:	Synkopee, tuntoharha
Harvinainen:	Unettomuus, unihäiriö
Silmät	
Harvinainen:	Näköhäiriö, näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen:	Kiertohuimaus
Sydän	
Melko harvinainen:	Takykardia, rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Dyspnea
Harvinainen:	Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhkopöhö)
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen:	Ripuli, suun kuivuminen, ilmavaivat
Harvinainen:	Vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu, gastriitti
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö <sup>2</sup>
Iho ja ihonalainen kudος	
Harvinainen:	Angioedeema (myös kuolemaan johtava), punoitus, kutina, ihottuma, liihakkoilu, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen:	Selkäkipu, lihasspasmit, lihaskipu
Harvinainen:	Nivelkipu, lihaskrampit, kipu raajassa
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Rintakipu
Harvinainen:	Influenssan kaltainen sairaus, kipu
Tutkimukset	
Melko harvinainen:	Veren virtsahappopitoisuuden nousu
Harvinainen:	Veren kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

1: perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon

2: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen häirtavaikutusten kuvaus”

*Lisätietoa yksittäisistä komponenteista*

Ne häirtavaikutukset, joita on aiemmin raportoitu yksittäisten komponenttien yhteydessä, saattavat olla

mahdollisia haittavaikutuksia Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Telmisartaani:

Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

Infektiot

Melko harvinainen: Ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus mukaan lukien  
Harvinainen: Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis<sup>3</sup>

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Anemia  
Harvinainen: Eosinofilia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Hyperkalemia  
Harvinainen: Hypoglykemia (diabeetikot)

Sydän

Melko harvinainen: Bradykardia

Hermosto

Harvinainen: Uneliaisuus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Yskä  
Hyvin harvinainen: Interstitiaalinen keuhkosairaus<sup>3</sup>

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen: Vatsavaivat

Iho ja ihonalainen kudos

Harvinainen: Ihottuma, lääkeihottuma, toksinen ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: Nivelrikko, jännekipu

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Astenia

Tutkimukset

Harvinainen: Hemoglobiiniarvon pieneneminen

3: lisäkuvaukset, katso alakohta ”*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*”

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa nestevajausta, mikä saattaa johtaa elektrolyytitasapainon häiriöön (ks. kohta 4. 4).

Hydroklooritiatsidia pelkäästään käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon:

Infektiot

Tuntematon: Sylkirauhastulehdus

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)

Tuntematon: Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Veri ja imukudos

Harvinainen: Trombosytopenia (johon joskus liittyy purppura)

Tuntematon: Aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys

Umpieritys

Tuntematon: Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Hypomagnesemia

Harvinainen: Hyperkalsemia

Hyvin harvinainen: Hypokloreeminen alkaloosi

Tuntematon: Anoreksia, ruokahalun väheneminen, elektrolyttihäiriö, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypovolemia

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: Rauhattomuus

Hermosto

Harvinainen: Päänsärky

Tuntematon: Huterat olo

Silmät

Tuntematon: Näkökentän keltaisuus, akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio

Verisuonisto

Tuntematon: Nekrotisoiva verisuonitulehdus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi

Tuntematon: Haimatulehdus, vatsavaiva

Maksa ja sappi

Tuntematon:	Hepatosellulaarinen keltaisuus, kolestaaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon:	Lupus-tyyppinen oireyhtymä, valoherkkyysreaktiot, ihovaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon:	Heikkous
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon:	Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, glukosuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon:	Kuume
Tutkimukset	
Tuntematon:	Triglyseridiarvojen nousu

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epänormaali maksan toiminta/ maksan toimintahäiriö:

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

Sepsis:

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

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

## Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannostuksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu. Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yliannostuksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

## Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

### Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin alatyypin 1 (AT<sub>1</sub>) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT<sub>1</sub>-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT<sub>2</sub>- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuuksia. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

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

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanisme ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän

salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6–12 tuntia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Essentiaalisen hypertension hoito

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

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

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

Kahden samanlaisen 8 viikon lumekontrolloidun kliinisen kaksoissokkotutkimuksen vs. valsartaani/hydroklooritiatsidi 160 mg/25 mg yhdistetyssä analyysissä (n = 2 121 potilasta, joita arvioitiin tehon suhteen) osoitettiin merkittävästi suurempi 2,2/1,2 mmHg:n (SBP/DBP) verenpainetta alentava vaikutus (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta) telmisartaani/hydroklooritiatsidi 80/25 mg kombinaation eduksi.

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

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

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

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

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

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai

sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93–1,10, p-arvo (noninferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Kokonaiskuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

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

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

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

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

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

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

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

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon

niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset telmisartaani/hydroklooritiatsidihdistelmän käytöstä hypertension hoitoon kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

### Imeytyminen

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan 0,5–1,5 tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjän vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmassa toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: Telmisartaanin ja hydroklooritiatsidin oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1–3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen

munuaiseritykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

#### Jakautuminen

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

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68 prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

#### Biotransformaatio

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

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu ihmisessä.

#### Eliminaatio

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta <sup>14</sup>C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan.

Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

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

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka on lineaarinen.

#### Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

#### Sukupuoli

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaiseritys ei vaikuta telmisartaanin puhdistumaan. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min, keskiarvo noin 50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on jonkin verran kokemusta, jonka perusteella annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Telmisartaani ei ole poistettavissa verestä hemodialysillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu. Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

#### Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 %:iin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla,

joilla on maksan toimintahäiriö.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ylimääräisiä prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 80 mg/25 mg kiinteällä annosyhdistelmä - valmisteella.

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

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

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

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

Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosimonohydraatti  
Mannitoli  
Natriumhydroksidi  
Meglumiini  
Povidoni (K30)  
Magnesiumstearaatti  
Natriumstearyylifumaraatti  
Punainen rautaoksidi (E172) [40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg tabletit]  
Keltainen rautaoksidi (E172) [80 mg/25 mg tabletit]

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

36 kuukautta

#### **6.4 Säilytys**

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

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Alumiini/a lumiini-läpipo inopakkaukset

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 tablettia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Telmisartan/Hydrochlorothiazide	Accord 40 mg/12,5 mg tabletit	33117
Telmisartan/Hydrochlorothiazide	Accord 80 mg/12,5 mg tabletit	33118
Telmisartan/Hydrochlorothiazide	Accord 80 mg/25 mg tabletit	33119

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.04.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.02.2021

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.02.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg tabletter

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg tabletter

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 40 mg/12,5 mg tablett innehåller 40 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

En 80 mg/12,5 mg tablett innehåller 80 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

En 80 mg/25 mg tablett innehåller 80 mg telmisartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

En 40 mg/12,5 mg tablett innehåller 90,36 mg laktosmonohydrat.

En 80 mg/12,5 mg tablett innehåller 193,22 mg laktosmonohydrat.

En 80 mg/25 mg tablett innehåller 180,72 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

40 mg/12,5 mg tabletter: på ena sidan vit till benvit och röd på andra sidan, eventuellt spräcklig, bikonvex, avlång, odagerad dubbelskiktstablett, vars längd är cirka 13 mm och bredd 6,2 mm märkt med "T1" på den röda sidan och utan markeringar på den andra sidan.

80 mg/12,5 mg tabletter: på ena sidan vit till benvit och röd på andra sidan, eventuellt spräcklig, bikonvex, avlång, odagerad dubbelskiktstablett, vars längd är cirka 16,2 mm och bredd 7,9 mm märkt med "T2" på den röda sidan och utan markeringar på den andra sidan.

80 mg/25 mg tabletter: på ena sidan vit till benvit och gul på andra sidan, eventuellt spräcklig, bikonvex, avlång, odagerad dubbelskiktstablett, vars längd är cirka 16,2 mm och bredd 7,9 mm märkt med "T2" på den gula sidan och utan markeringar på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord är en fast kombination (40 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid och 80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid) som är avsedd för vuxna vars blodtryck inte kunnat kontrolleras adekvat av telmisartan enbart.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord är en fast kombination (80 mg telmisartan/25 mg hydroklortiazid) som är avsedd för vuxna vars blodtryck inte kunnat kontrolleras adekvat av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid) eller för vuxna vars blodtryck tidigare kunnat kontrolleras med telmisartan och hydroklortiazid separat.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord är avsett för patienter vars blodtryck inte har kunnat kontrolleras adekvat med enbart telmisartan. Individuell dosjustering av komponenterna i kombinationsläkemedlet rekommenderas före byte till den fasta kombinationen. Direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen kan övervägas om det är kliniskt motiverat.

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av tabletter innehållande 40 mg telmisartan.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av tabletter innehållande 80 mg telmisartan.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av tabletter innehållande Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg eller vars blodtryck tidigare kunnat kontrolleras med telmisartan och hydroklortiazid separat.

### Nedsatt njurfunktion

Regelbunden övervakning av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen ej överstiga en Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg-tablett en gång dagligen. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord är inte indicerat till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen. Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

### Äldre

Dosjustering behövs inte.

### Pediatrik population

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accords säkerhet och effekt vid behandlingen av barn och ungdomar under 18 år har inte säkerställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord ska tas oralt en gång om dagen med vätska med eller utan föda.

Försiktighetsåtgärder som ska iaktas före hantering eller administrering av läkemedlet

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord förvaras i en förseglad blisterförpackning på grund av tablettens fuktbindande egenskap. Tabletterna ska tas ut ur blisterförpackningen omedelbart före dosering (se avsnitt 6.6).

## 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra sulfonamid-derivat (hydroklortiazid är ett sulfonamid-derivat).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallstas och gallvägsobstruktion.
- Svår nedsättning av leverfunktionen.
- Svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.

Samtidig användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord och läkemedel som innehåller

aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister ska inte påbörjas under graviditet. Om en kvinna som använder angiotensin II-receptorantagonister planerar att bli gravid ska hon byta till en annan blodtrycksmedicinering som är säker även under graviditet, om inte användningen av angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig. Vid konstaterad graviditet ska behandlingen med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas direkt och vid behov ska en alternativ medicinering påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

##### Nedsatt leverfunktion

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord ska inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerad hepatisk clearance för telmisartan.

Dessutom bör Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre avvikelser i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord hos patienter med nedsatt leverfunktion.

##### Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för svår hypotension och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos med en kvarvarande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

##### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord får inte användas till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (se avsnitt 4.3). Det finns ingen erfarenhet av behandling med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Erfarenhet av behandling med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen är begränsad. Därför rekommenderas regelbundna kontroller av kaliumnivån, kreatininhalten och urinsyranivån i serum. Ureastegring kan förekomma vid behandling med tiaziddiuretika till patienter med nedsatt njurfunktion.

##### Intravaskulär hypovolemi

Symtomgivande hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hypovolemi och/eller hyponatremi p.g.a. höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord inleds.

##### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hos patienter vars kärltonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår kongestiv hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, ureastegring, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

### Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord rekommenderas därför inte.

### Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör särskild försiktighet iakttas vid behandling av patienter med stenos i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

### Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen, medan hypoglykemi kan inträffa hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika och telmisartan. Lämplig blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan vara nödvändigt. Latent diabetes mellitus kan manifesteras under tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har noterats i samband med tiazidbehandlingen. Dosen 12,5 mg, som Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord innehåller, har dock ingen eller obetydlig effekt på värdena.

Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.

### Elektrolytrubbningar

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika, bör regelbundna mätningar av serumelektrolyter göras med lämpliga intervall.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varnande symtom vid rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, somnolens, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskelsvaghet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom, såsom illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8).

#### - Hypokalemi

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med telmisartan minska den diuretika-inducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter med stor diures, patienter med otillräcklig oral elektrolyttillförsel och patienter med samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitt 4.5).

#### - Hyperkalemi

Däremot kan den antagonism som telmisartan-komponenten i Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord utövar på angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-receptorer, leda till hyperkalemi. Kliniskt signifikant hyperkalemi har inte dokumenterats med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord, men njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus ingår i riskfaktorerna för hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord (se avsnitt 4.5).

- Hyponatremi och hypokloremisk alkalos

Det finns inga tecken på att Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord minskar eller förebygger diuretikainducerad hyponatremi. Brist på klorid är vanligen mild och kräver normalt ingen behandling.

- Hyperkalcemi

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium i frånvaro av kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan tyda på dold hyperparathyroidism. Tiazider ska utsättas innan undersökningar av parathyroideafunktionen genomförs.

- Hypomagnesemi

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

#### Laktosmonohydrat

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Etniska skillnader

Liksom alla andra angiotensin II-receptorantagonister, ger telmisartan uppenbart mindre effektiv blodtryckssänkning hos svarta än hos andra befolkningsgrupper, troligen p.a. en högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

#### Övrigt

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

#### Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan förekomma hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mer sannolika hos patienter med allergi eller bronkialastma. Exacerbationer av systemisk *lupus erythematosus* har rapporterats vid användning av tiazid-diuretika, inklusive hydroklortiazid.

Fall av fotosensitivitet har rapporterats med tiazid-diuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivetsreaktion inträffar under behandlingen, är det skäl att avbryta behandlingen. Om återinsättning anses nödvändig, är rekommendationen att skydda exponerade ytor från solljus eller artificiellt UVA-strålning.

#### Choroidal effusion, akut myopi och glaukom med slutna kammarvinkel

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi och akut glaukom med slutna kammarvinkel. Symtomen inkluderar akut minskad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut glaukom med slutna kammarvinkel kan leda till permanent synförlust. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut glaukom med slutna kammarvinkel kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

#### Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer [basalcellscancer och skivepitelcancer] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det

danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för icke-melanom hudcancer.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer och uppmanas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör även ges anvisningar om möjliga förebyggande åtgärder (såsom begränsad exponering för solljus och ultravioletta strålar och lämpliga skyddsåtgärder vid exponering) så att risken för hudcancer kan minimeras. Misstänkta hudförändringar ska undersökas omedelbart och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska utföras utan dröjsmål. Användningen av hydroklortiazid kan också behöva övervägas på nytt för dessa patienter som tidigare drabbats av icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.8).

### **Akut respiratorisk toxicitet**

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord-preparat sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Litium

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och toxicitet av litium har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Sådana fall har också rapporterats i sällsynta fall med angiotensin II-receptorantagonister (inklusive Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord). Samtidig behandling med litium och Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Läkemedel som kan medföra kaliumförlust och hypokalemi (t ex andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, kortikotropin, amfotericin, carbenoxolon, benzylopenicillinnatrium, salicylsyra och dess derivat)

Om dessa substanser administreras samtidigt som hydroklortiazid-telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Dessa läkemedel kan potentiella effekten av hydroklortiazid på serumkalium (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan leda till ökade kaliumnivåer eller orsaka hyperkalemi (t ex ACE hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel såsom heparin-natrium)

Om dessa läkemedel ges samtidigt som hydroklortiazid-telmisartan-kombinationen, rekommenderas övervakning av plasmanivåerna av kalium. Baserat på erfarenhet av användning av andra läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet, kan samtidig användning av dessa läkemedel leda till ökat serumkalium och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

### Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i serumkalium-nivån (t ex digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel som kan leda till *torsade de pointes* (vilket inkluderar vissa antiarytmika). Hypokalemi är en predisponerande faktor för *torsade de pointes*.

- klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)

- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV)

### Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalis-inducerad arytm (se avsnitt 4.4).

### Digoxin

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades genomsnittliga ökning av den maximala plasmakoncentrationen (49 %) samt för dalkoncentrationen (20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

### Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den antihypertensiva effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### Diabetesläkemedel (orala antidiabetika och insulin)

Dosjustering av diabetesläkemedlet kan behövas (se avsnitt 4.4).

### Metformin

Metformin ska användas med försiktighet: det finns risk för att lakto-acidos utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

### Kolestyramin och kolestipolharts

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytar-resiner.

### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

Antiinflammatoriska läkemedel (acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva antiinflammatoriska läkemedel) kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika och den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister.

Hos vissa patienter med redan nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Resultatet kan vara akut njursvikt, som vanligen dock är reversibel. Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen med kombinationsläkemedlet har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av  $AUC_{0-24}$  och  $C_{max}$  för ramipril och ramiprilat. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd.

### Blodtryckshöjande aminer (t ex noradrenalin)

Effekten av blodtryckshöjande aminer kan minska.

### Icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia (t ex tubokurarin)

Effekten av icke depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan potentieras av hydroklortiazid.

### Läkemedel för behandling av gikt (t ex probenecid, sulfipyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja koncentrationen av urinsyra. Ökad dosering av probenecid eller sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförsel av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner orsakade av allopurinol.

### Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka koncentrationen av serumkalcium p.g.a. minskad utsöndring. Om kalciumtillskott eller kalciumsparande läkemedel (t ex vitamin D-behandling) måste förskrivas, bör koncentrationen av serumkalcium följas och kalciumdosen justeras i motsvarande grad.

### Betablockerare och diazoxid

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinergika (t ex atropin, biperiden) kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

### Amantadin

Tiazider kan leda till ökad risk för biverkningar av amantadin.

### Cytotoxiska läkemedel (t ex cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan leda till minskad renal utsöndring av cytotoxiska läkemedel och potentiära den myelosuppressiva effekten.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiära den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin.

Dessutom kan ortostatisk hypotension förvärras av alkohol, barbiturater, hypnotika och antidepressiva.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Användning av angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord till gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data tyder på ökad risk för fosterskada efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester. Resultaten är dock inte övertygande men en liten ökning kan inte uteslutas. Det finns inga jämförande epidemiologiska prövningar med angiotensin II-receptorantagonister men användningen av dessa läkemedel kan vara förknippad med samma risker

som ACE-hämmare. Om en kvinna som använder angiotensin II-receptorantagonister planerar att bli gravid ska hon byta till en annan blodtrycksmedicinering som är säker även under graviditet, om inte användningen av angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas direkt och vid behov ska en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern är skadligt för fostrets utveckling (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal utveckling (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om fostret har exponerats för angiotensin II-receptorantagonister under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentabariären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under andra och tredje trimestern störa foster/placenta-perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

### Amning

Eftersom information saknas angående användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord under amning, rekommenderas inte Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord under amning rekommenderas inte. Om Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord används under amning, ska de lägsta möjliga doserna användas.

### Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan eller hydroklortiazid på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord kan i enstaka fall orsaka yrsel och sömnhighet.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är yrsel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

Den totala incidensen av rapporterade biverkningar med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord har visat sig vara likartad den som observerats med enbart telmisartan. I randomiserade kliniska prövningar deltog 1 471 patienter som randomiserade till behandling med kombinationen telmisartan-hydroklortiazid (835) eller enbart telmisartan (636).

Den totala incidensen och profilen av rapporterade biverkningar med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg var i samma klass som Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg.

Incidensen biverkningar var inte dosberoende och korrelerade inte med patientens kön, ålder eller ras.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som förekom oftare ( $p \leq 0,05$ ) med telmisartan plus hydroklortiazid än med placebo visas nedan fördelade på systemorganklass. Biverkningar som är kända vid behandling med en av komponenterna, men inte har setts i de kliniska prövningarna, kan förekomma under behandling med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord.

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### Infektioner och infestationer

Sällsynta: Bronkit, faryngit, sinuit

#### Immunsystemet

Sällsynta: Exacerbation eller aktivering av SLE (*systemisk lupus erythematosus*)<sup>1</sup>

#### Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hypokalemi  
Sällsynta: Hyperurikemi, hyponatremi

#### Psykiska störningar

Mindre vanliga: Ångest  
Sällsynta: Depression

#### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel  
Mindre vanliga: Synkopé, parestesi  
Sällsynta: Insomnia, sömnstörningar

#### Ögon

Sällsynta: Synstörning, dimsyn

#### Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo

#### Hjärtat

Mindre vanliga: Takykardi, arytm

#### Blodkärl

Mindre vanliga: Hypotension, ortostatisk hypotension

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Sällsynta:	Dyspné Andningssvårigheter (bl.a. pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen Mindre vanliga: Sällsynta:	Diarré, muntorrhet, flatulens Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, kräkning, gastrit
Lever och gallvägar Sällsynta:	Avvikande leverfunktion/levertubulering <sup>2</sup>
Hud och subkutan vävnad Sällsynta:	Angioödem (även med dödlig utgång), erythem, pruritus, hudutslag, hyperhidros, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mindre vanliga: Sällsynta:	Ryggsmärta, muskelspasmer, myalgi Artralgi, muskelkramper, smärta i armar och ben
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga:	Erektill dysfunktion
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället Mindre vanliga: Sällsynta:	Bröstsmärta Influensaliknande sjukdom, smärta
Undersökningar Mindre vanliga: Sällsynta:	Ökad halt urinsyra i blodet Ökad halt kreatinin och kreatinfosfokinas i blodet, ökad halt leverenzzymer

1: baserat på erfarenhet efter marknadsintroduktion

2: för ytterligare beskrivning se under avsnitt ”Beskrivning av vissa biverkningar”

#### *Ytterligare information om de enskilda komponenterna*

De biverkningar som tidigare rapporterats med en av de enskilda komponenterna kan vara potentiella biverkningar för Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord även om detta inte observerats i kliniska studier.

#### Telmisartan:

Biverkningar förekom med likartad frekvens hos patienter behandlade med placebo och telmisartan.

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan (41,4 %) var vanligen jämförbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerade studier. Följande biverkningar har rapporterats från alla kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension eller patienter 50 år eller äldre med hög risk för kardiovaskulära händelser.

#### Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Sällsynta:	Övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion inklusive cystit Sepsis, även med fatal utgång <sup>3</sup>
-------------------------------	--

#### Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Sällsynta:	Anemi Eosinofili, trombocytopeni
-------------------------------	-------------------------------------

#### Immunsystemet

Sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Bradykardi
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta:	Somnolens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom <sup>3</sup>
Magtarmkanalen	
Sällsynta:	Gastrointestinala besvär
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynta:	Eksem, läkemedelsutslag, toxisk huderuption
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Sällsynta:	Artros, sensmärta
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt)
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Asteni
Undersökningar	
Sällsynta:	Minskat hemoglobinvärde
3: För ytterligare beskrivning se underavsnitt ” <i>Beskrivning av utvalda biverkningar</i> ”	
<u>Hydroklortiazid:</u>	
Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra hypovolemi, vilket kan leda till elektrolytstörningar (se avsnitt 4.4).	
Biverkningar med okänd frekvens har rapporterats vid behandling med enbart hydroklortiazid inkluderar:	
Infektioner och infestationer	
Ingen känd frekvens:	Sialadenit
Benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens:	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Trombocytopeni (ibland med purpura)
Ingen känd frekvens:	Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgsdepression, leukopeni, neutropeni, agranulocytos
Immunsystemet	

Ingen känd frekvens:	Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
Endokrina systemet	
Ingen känd frekvens:	Diabetes mellitus utan fullgod kontroll
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	Hypomagnesemi
Sällsynta:	Hyperkalcemi
Mycket sällsynta:	Hypokloremisk alkalos
Ingen känd frekvens:	Anorexi, minskad aptit, elektrolytrubbningar, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi
Psykiska störningar	
Ingen känd frekvens:	Rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta:	Huvudvärk
Ingen känd frekvens:	Ostadighet
Ögon	
Ingen känd frekvens:	Gulseende, akut myopati, akut glaukom med slutna kammarvinkel, choroidal effusion
Blodkärl	
Ingen känd frekvens:	Nekrotiserande vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående
Ingen känd frekvens:	Pankreatit, magbesvär
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	Hepatocellulär gulsot, kolestatisk gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens:	Lupusliknande syndrom, fotosensitivitetsreaktioner, hudvaskulit, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens:	Kraftlöshet
Njuror och urinvägar	
Ingen känd frekvens:	Interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion, glykosuri
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens:	Feber
Undersökningar	
Ingen känd frekvens:	Ökning av triglycerider

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Avvikande leverfunktion/leverbubning:

Flest fall av avvikande leverfunktion/leverbubning efter marknadsintroduktion av telmisartan har

inträffat hos japanska patienter. Patienter av japanskt ursprung har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

Sepsis:

I ProFESS-studien observerades en förhöjd incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt 5.1).

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom i tidsmässigt samband med användning av telmisartan har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska prövningar har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

Det finns begränsade data beträffande överdosering av telmisartan hos människa. Graden av hur mycket hydroklortiazid som försvinner med hemodialys har inte kunnat fastställas.

Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi; bradykardi, yrsel, kräkningar, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats. Överdoser med hydroklortiazid förknippas med elektrolytförlust (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi som ett resultat av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelpasmer och/eller accentuerad arytm associerad med samtidig behandling med digitalisglykosider och vissa antiarytmiska läkemedel.

Behandling

Telmisartan elimineras inte vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symptomatisk och understödjande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotension uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutiskgrupp: angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA07

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord är en kombination av en angiotensin II-receptorantagonist,

telmisartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa innehållsämnen har en additiv antihypertensiv effekt, d.v.s. reducerar blodtrycket i högre utsträckning än vardera komponenten enbart. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord en gång dagligen leder till effektiv sänkning av blodtrycket inom det terapeutiska dosintervallet.

### Verkningsmekanism

Telmisartan är, oralt givet, en effektiv och specifik angiotensin II-receptorsubtyp 1-(AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från dess bindningsställe vid receptorsubtyp AT<sub>1</sub>, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen partiell agonistisk effekt på AT<sub>1</sub>-receptorn. Telmisartan binds selektivt och långvarigt till AT<sub>1</sub>-receptorn. Det uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT<sub>2</sub> och andra mindre kända AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering orsakad av angiotensin II, då telmisartan ökar angiotensin II-koncentrationen. Telmisartan leder till minskade aldosteron-nivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II) som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade biverkningar.

Då en 80 mg dos telmisartan administreras till friska personer hämmas nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen av blodtrycksökningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Hydroklortiazid är ett tiazid-diuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiazid-diuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar direkt utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasmarenin-aktivitet, ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serum-kalium. Samtidig användning av telmisartan tenderar att motverka kaliumförlusten vid diuretikabehandling. Detta beror troligen på blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med hydroklortiazid påbörjas diuresen inom 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar. Effekten varar ca 6–12 timmar.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Behandling av essentiell hypertoni

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4–8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålles under långtidsbehandling. De ambulatoriska blodtrycksmätningar har visat att den antihypertensiva effekten av telmisartan kvarstår under 24 timmar efter dosering och kvarstår under de sista fyra timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan lägsta och högsta blodtrycksvärde (trough to peak ratio) ligger utan undantag över 80 % efter intag av 40 och 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

I en kontrollerad dubbelblinda klinisk prövning (n = 687 patienter som utvärderades för effekt) där patienter som inte svarade på kombinationen 80 mg/12,5 mg visade kombinationen 80 mg/25 mg en ökning på den antihypertensiva effekten vara 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP) jämfört med den kontinuerliga kombinationsbehandlingen på 80 mg/12,5 mg (skillnad i genomsnittlig förändring från baslinjen). I en uppföljningsprövning sänkte kombinationen 80/25 mg ytterligare blodtrycket (vilket ledde till en total minskning på 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP)).

I en sammanslagen analys av två liknande 8-veckors placebokontrollerade dubbelblinda kliniska prövningar jämfört med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (n = 2 121 patienter som utvärderades för effekt) visade en signifikant större blodtryckssänkande effekt 2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP) (skillnad i genomsnittlig förändring från baslinjen) till fördel för kombinationen telmisartan/hydroklortiazid 80/25 mg.

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingen under flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick angiotensinkonvertashämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

### Kardiovaskulär prevention

ONTARGET undersökningen (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten på det kardiovaskulära utfallet av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril hos 25 620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av tecken på organskada (t ex retinopati, vänsterkammahypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Denna patientgrupp löper större risk att drabbas av kardiovaskulära händelser.

Patienter randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502). Patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke eller sjukhusinläggning på grund av kongestiv hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan- (16,7 %) och ramiprilgrupperna (16,5 %). Riskförhållande för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93–1,10, p-värde (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i de fördefinierade sekundära effektmåtten kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt och ickefatal stroke [0,99 (97,5 % KI 0,90–1,08, p-värde (non-inferiority) = 0,0004)]. Detta effektmåttet var det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo.

I TRANSCEND randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, men med i övrigt samma inklusionskriterier som i ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n = 2 954) eller placebo (n = 2 972), båda givna utöver standardbehandling. Medeltiden till uppföljning var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt, ickefatal stroke eller sjukhusinläggning på grund av kongestiv hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartan- och 17,0 % i placebogruppen med riskförhållande på 0,92 (95 % KI 0,81–1,05, p = 0,22)]. Det fanns tecken på en nytta av telmisartan jämfört med placebo i de fördefinierade sekundära sammansatta effektmåtten (kardiovaskulär död, ickefatal hjärtinfarkt och ickefatal stroke) [0,87 (95 % KI 0,76–1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (riskförhållande 1,03, 95 % KI 0,85–1,24).

Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan med ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt. Kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt,

hypotension och svimningar i kombinationsarmen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

I PRoFESS-prövningen ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” med patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00–2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14–3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

I två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

I ONTARGET-prövningen hade patienterna en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. Se ”Kardiovaskulär prevention” för mer information.

I VA NEPHRON-D-prövningen hade patienterna typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)-undersökningens syfte var att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid leder till minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska prövningar har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcancers och 8 629 fall av skivepitelcancer matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiaziddoser ( $\geq 50\,000$  mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för basalcancers och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både basalcancers och skivepitelcancer. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ( $\sim 25\,000$  mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ( $\sim 100\,000$  mg) (se även avsnitt 4.4).

## Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för kombinationen telmisartan/hydroklortiazid för alla grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Samtidig tillförsel av hydroklortiazid och telmisartan förefaller inte påverka farmakokinetiken av endera substansen hos friska försökspersoner.

### Absorption

Telmisartan: Efter peroral administrering uppnås maximal plasmakoncentration av telmisartan inom 0,5–1,5 timmar. Biotillgängligheten är 42 % för en dos på 40 mg och 58 % för dosen 160 mg. Föda minskar biotillgängligheten av telmisartan något, vilket resulterar i en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) med ca 6 % med dosen 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad dosering.

Hydroklortiazid: Efter oral tillförsel av telmisartan och hydroklortiazid uppnås maximal koncentrationen av hydroklortiazid ungefär 1,0–3,0 timmar efter dosering. Baserat på den kumulativa renala utsöndringen av hydroklortiazid var den absoluta biotillgängligheten ca 60 %.

### Distribution

Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Den skenbara distributionsvolymen av telmisartan är ungefär 500 liter, vilket tyder på att telmisartan binder till vävnaderna.

Hydroklortiazid binder 68-procentigt till plasmaproteiner och dess skenbara distributionsvolym är 0,83–1,14 l/kg.

### Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av modersubstansen är den enda metabolit som har identifierats hos människa. Efter en engångsdos av <sup>14</sup>C-märkt telmisartan representerar glukuroniden ca 11 % av radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450-isoenzymer deltar inte i metaboliseringen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa.

### Eliminering

Telmisartan: Efter intravenös eller oral tillförsel av <sup>14</sup>C-märkt telmisartan elimineras huvuddelen av dosen (> 97 %) i avföring via biliär utsöndring. Endast obetydliga mängder återfanns i urin. Total plasmaclearance av telmisartan efter oral tillförsel är > 1500 ml/min. Terminal halveringstid var > 20 timmar.

Hydroklortiazid utsöndras i huvudsak som oförändrad substans i urinen. Ca 60 % av den orala dosen elimineras som oförändrad substans inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250–300 ml/min. Den terminala elimineringshalveringstiden för hydroklortiazid är 10–15 timmar.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Telmisartan: Farmakokinetiken för oralt administrerat telmisartan är icke-linjär vid dosintervallet 20–160 mg. En högre dos ger en relativt högre plasmakoncentration ( $C_{max}$  och AUC).

Hydroklortiazids farmakokinetik är linjär.

### Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte mellan äldre och patienter under 65 år.

## Kön

Plasmakoncentrationen av telmisartan är vanligtvis 2–3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska prövningar fann man dock inte någon signifikant skillnad i blodtryckssvar eller incidens av ortostatisk hypotension hos kvinnor. Inga dosjusteringar är nödvändiga. Det finns en trend till högre plasmakoncentrationer av hydroklortiazid hos kvinnor än hos män. Detta anses inte ha klinisk relevans.

## Nedsatt njurfunktion

Renal utsöndring bidrar inte till clearance av telmisartan. Baserat på begränsad erfarenhet av patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance 30–60 ml/min, genomsnittsvärde ca 50 ml/min) är det inte nödvändigt med dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Telmisartan eliminerar inte från blodet via hemodialys. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är eliminationshastigheten för hydroklortiazid reducerad. I en vanlig studie med patienter med genomsnittligt kreatininclearance på 90 ml/min ökade elimineringshalveringstiden av hydroklortiazid. Hos patienter utan egen njurfunktion var elimineringshalveringstiden ca 34 timmar.

## Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska prövningar med patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Elimineringshalveringstiden förändras inte hos patienter med leverinsufficiens.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga ytterligare prekliniska undersökningar har utförts med den fasta doskombinationen 80 mg/25 mg.

I prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och hydroklortiazid samtidigt gavs till normotensiva råttor och hundar, hade doser jämförbara med människans kliniska, terapeutiska dos, som orsakar exponering, inga ytterligare effekter, jämfört med de som observerats med endera substansen enbart. De toxikologiska fynd som observerats har ingen relevans för behandling av människor.

De toxikologiska fynd som är välkända från prekliniska studier med angiotensinkonverterande enzymhämmare och angiotensin II-receptorantagonister utgjordes av minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna och skador på magsäcksslemhinnan. Slemhinneskadorna kunde motverkas/förbättras genom tillägg av oralt given koksaltlösning och placering av djuren i grupper. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Dessa fynd anses bero på den farmakologiska effekten av telmisartan.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro* studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus. Studier med hydroklortiazid har visat på en kontroversiell genotoxisk eller carcinogen effekt i vissa experimentella modeller.

För eventuella fostertoxiska effekter av kombinationen telmisartan/hydroklortiazid, se avsnitt 4.6.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin  
Laktosmonohydrat  
Mannitol  
Natriumhydroxid

Meglumin  
Povidon (K30)  
Magnesiumstearat  
Natriumstearylfumarat  
Röd järnoxid (E172) [40 mg/12,5 mg och 80 mg/12,5 mg tabletter]  
Gul järnoxid (E172) [80 mg/25 mg tabletter]

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

36 månader

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium blisterförpackningar

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg tabletter	33117
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg tabletter	33118
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg tabletter	33119

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19.04.2016  
Datum för den senaste förnyelsen: 21.02.2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.02.2023