

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Telmisartanum, hydrochlorothiazidum.*

Teadaolevat toimet omavad abiained: sorbitool (E420) ja naatrium.

Üks tablett sisaldab 348,3 mg sorbitooli ja 3,91 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valkjad kuni kollakad piklikud kaksikkumerad tabletid, sisse pressitud "81" ühel küljel, tableti pikkus 16,5 mm ja laius 8,3 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel telmisartaani monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Tezeo HCT'd tuleb manustada patsientidele, kellel vererõhk ei allu piisavalt telmisartaani monoterapiale. Enne fikseeritud annustega kombinatsioonile üleminekut soovitatakse kummagi komponendi annust eraldi individuaalselt kohandada. Olenevalt kliinilisest vajadusest võib kaaluda vahetut üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg tablette võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei ole vajalikul määral langenud 80 mg telmisartaaniga.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni soovitatakse ravi ajal perioodiliselt kontrollida (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei tohi ravimi annus olla suurem kui 40 mg telmisartaani/12,5 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas. Tezeo HCT ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Eakad

Annuse kohaldamine ei ole vajalik.

Lapsed

Tezeo HCT ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Vastavad andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tezeo HCT tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas koos vedelikuga, olenemata söögiajast.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidi teiste derivaatide suhtes (kuna hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidse päritoluga).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Kolestaas ja sapiteede obstruktiivsed haigused.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min).
- Raskesti ravile alluv hüpokaleemia, hüperkaltseemia.
- Tezeo HCT samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse korral on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist elimineeritakse sapiga, mistõttu Tezeo HCT'd ei tohi manustada kolestaasiga, obstruktiivsete sapiteede häirete või raske maksapuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3). Neil haigetel on oodata telmisartaani hepaatilise kliirensi alanemist.

Lisaks tuleb Tezeo HCT'd kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus telmisartaan/hüdroklorotiasiidi kasutamisest maksakahjustusega patsientidel.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarteri stenoosiga haigetel või juhtudel, kui patsiendil on stenoseerunud arter ainsas funktsioneerivas neerus, on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite kasutamisel suurenenud oht raske hüpertensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks.

Neerukahjustus ja neerutrantsplaatatsioon

Tezeo HCT'd ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.3). Telmisartaan/hüdroklorotiasiidiga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel on telmisartaan/hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi, kreatiniini- ja kusihappetaset. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumidest tingitud asoteemia.

Intravaskulaarne hüповoleemia

Tugeva diureetilise raviga, keedusoola tarvitamise märgatava piiranguga või kõhulahtisuse või oksendamise all kannatavad haiged, kellel on selle tagajärjel välja kujunenud hüповoleemia/hüponatreemia, on Tezeo HCT kasutamisel ohustatud sümptomaatilist hüpotensioonist, eriti pärast esimest annust. Enne Tezeo HCT-ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid korrigeerida.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised olukorrad, mil on tegemist reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsiooniga

Haigetel, kelle veresoonkonna toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raske paispuudulikkusega või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga haiged), on seda süsteemi mõjutavad preparaadid põhjustanud ägedat hüpotensiooni, hüperasoteemiat, oliguuriat, või harva ka ägedat neerupuudulikkust (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Nendel haigetel ei saavutata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensivset efekti ja Tezeo HCT kasutamine ei ole soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sellel haigete grupil on ravimi määramisel vajalik täiendav ettevaatus, analoogselt teiste vasodilataatorite ordineerimisega.

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib halvendada glükoositaluvust, kuid suhkurtõvega patsientidel, kes saavad insuliini või diabeedivastast ravi ja telmisartaani, võib esineda hüpopglükeemia. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaalutleda vere glükoositaseme jälgimist, ning vastavate näidustuste korral võib vajalikuks osutada insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine. Tiasiidravi ajal võib latentne *diabetes mellitus* manifesteeruda.

Tiasiiddiureetikumide manustamisega seoses on täheldatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuid Tezeo HCT's sisalduva 12,5 mg hüdroklorotiasiidi annuse korral on need toimed minimaalsed või puuduvad. Mõnedel tiasiididega ravitavatel patsientidel võib tekkida hüperurikeemia või ilmned podagra.

Elektrolüütide tasakaalu häire

Nii nagu kõigil diureetilist ravi saavatel patsientidel, tuleb ka selle ravimi korral vajalike intervallide järel perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häireid (sh hüpokaleemiat, hüponatreemiat ja hüpokloreemilist alkaloosi). Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häire hoiatavateks sümptomiteks on suukuivus, janu, jõuetus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või –krambid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired, nagu iiveldus või oksendamine (vt lõik 4.8).

- Hüpokaleemia

Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, võib samaaegne telmisartaanravi vähendada diureetikumi poolt esile kutsutud hüpokaleemiat. Hüpokaleemiast on enim ohustatud patsiendid, kes põevad maksatsirroosi, kel esineb rohke diurees, kes saavad suu kaudu ebapiisavalt elektrolüüte või keda ravitakse samaaegselt kortikosteroidide või adrenokortikotropse hormooniga (AKTH) (vt lõik 4.5).

- **Hüperkaleemia**

Vastupidiselt võib tekkida ka hüperkaleemia, kuna Tezeo HCT's sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT₁) retseptori antagonistina. Ehkki telmisartaan/hüdroklorotiasiidiga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärsed hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurtõbi. Samaaegselt Tezeo HCT-raviga tuleb kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolaasendajaid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- **Hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos**

Tõendid selle kohta, et telmisartaan/hüdroklorotiasiid vähendaks või väldiks diureetikumist põhjustatud hüponatreemiat, puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kergekujuline ning ei vaja ravi.

- **Hüperkaltseemia**

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ja vähest tõusu seerumis, ilma et esineks teadaolevat kaltsiumiainevahetuse häiret. Märkimisväärne hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni testide teostamist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

- **Hüpomagneseemia**

On ilmnenu, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tagajärjeks võib olla hüpomagneseemia (vt lõik 4.5).

Etnilised erinevused

On täheldatud, et sarnaselt kõigile teistele angiotensiin II retseptori antagonistidele on ilmselt ka telmisartaani vererõhku alandav toime musta nahavärvusega patsientidel vähem efektiivne. Võimalikuks põhjuseks võib olla madala reniinitaseme suurem esinemissagedus kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis.

Teised

Sarnaselt teistele antihüpertensiivsetele ainetele võib vererõhu liigne alandamine telmisartaaniga põhjustada isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Üldised

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidile võivad esineda, vaatamata sellele, kas patsiendil esineb anamneesis ülitundlikkus või bronhiaalastma või mitte, kuid on tõenäolisemad vastava anamneesiga patsientidel. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on registreeritud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist.

Tiasiiddiureetikumidega on täheldatud fotosensibilisatsiooni reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui fotosensibilisatsiooni reaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui peetakse vajalikuks diureetikumi taasmanustamist, on soovitatav kaitsta päikesele või kunstlikule UVA kiirgusele eksponeeritud kehapiirkondi.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente informeerima võimalikest ennetusmeetmetest, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem olnud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Äge müoopia ja suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on äge mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmaseks ravimeetmeks on hüdroklorotiasiidi võimalikult kiire ärajätmine. Kui silma siserõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vajadusel kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia esinemine anamneesis.

Abiained

See ravim sisaldab 348,3 mg sorbitooli ühes tablettis.

Arvesse tuleb võtta sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva aditiivse toimega.

Sorbitooli sisaldavad suukaudselt manustatavad ravimid võivad mõjutada teiste samaaegselt suukaudselt manustatavate ravimite biosaadavust.

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis ja on seega praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud vereseerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse mööduvat tõusu. Harva on seda täheldatud ka angiotensiin II retseptori antagonistidega (sh telmisartaan/hüdroklorotiasiidiga). Liitiumi ja Tezeo HCT samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis.

Ravimid, mis võivad tekitada kaaliumikaotust ja hüpokaleemiat (nt teised kaaliumi väljaviivad diureetikumid, lahtistid, kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin-naatrium G, salitsüülhape ja selle derivaadid)

Kui neid toimeaineid tuleb ordineerida koos hüdroklorotiasiidi-telmisartaani kombinatsiooniga, soovitatakse jälgida kaaliumi taset plasmas. Need ravimid võivad suurendada hüdroklorotiasiidi mõju plasma kaaliumitasemele (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis võivad tõsta kaaliumitaset või esile kutsuda hüperkaleemiat (nt AKE-inhibiitorid, kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumisisaldusega soolaasendajad, tsüklosporiin või muud ravimid, nt hepariinnaatrium)

Kui neid ravimeid tuleb ordineerida koos hüdroklorotiasiidi-telmisartaani kombinatsiooniga, soovitatakse jälgida kaaliumitaset plasmas. Lähtuvalt kogemustest, mis on saadud teiste reniin-angiotensiini süsteemi pärssivate ravimite kasutamisest, võib nimetatud ravimite samaaegne kasutamine tekitada seerumi kaaliumitaseme tõusu ja ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

Seerumi kaaliumitaset ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui Tezeo HCT'd manustatakse samaaegselt ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaalu häired (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid) ja vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) indutseerivate järgmiste ravimitega (sh mõned antiarütmikumid), kuna hüpokaleemia on vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) soodustavaks faktoriks.

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid),
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid),
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool),
- teised preparaadid: (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin IV, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, vinkamiin IV).

Südameglükosiidid

Tiasiidide poolt esile kutsutud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustab digitaalsest põhjustatud arütmiate teket (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel täheldati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni tõusu mediaanväärtustes, vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaanravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini plasmataset, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Telmisartaan võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ained ja insuliin)

Vajalikuks võib osutada diabeedivastase ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Metformiin

Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult: esineb võimalikust hüdroklorotiasiidiga seotud funktsionaalsest neerupuudulikkusest põhjustatud piimhappeatsidoosi oht.

Kolestipooli ja kolestüramiini vaigud

Anioonvahetajavaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhape põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiid-diureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel piiratud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite kasutamise tagajärjel neerufunktsioon jätkuvalt halveneda, sh areneda ägedaks neerupuudulikkuseks, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellise kombinatsiooni kasutamisel olla ettevaatlik, eriti eakate patsientidega. Patsientidele tuleb piisavalt vedelikke manustada ning tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi algust ning seejärel perioodiliselt.

Ühes uuringus oli telmisartaani ja ramipriili samaaegse manustamise tulemuseks kuni 2,5-kordne ramipriili ja ramipriilaadi AUC₀₋₂₄ ja C_{max} suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada.

Katehhoolamiinid (nt noradrenaliin)

Katehhoolamiinide toime võib nõrgeneda.

Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib võimendada mittedepolariseeriva toimega perifeersete müorelaksantide toimet.

Podagra ravis kasutatavad ravimid (nt probenetsiid, sulfiinpürasoon ja allopurinool)

Kuna hüdroklorotiasiid võib põhjustada kusihappe taseme tõusu seerumis, siis võib vajalikuks osutada urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine. Võib tekkida probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse tõstmise vajadus. Tiasiidiga koosmanustamine võib tõsta ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Kaltsiumierituse vähenemisest tulenevalt võivad tiasiiddiureetikumid tõsta kaltsiumitaset seerumis. Juhul kui on vaja ordineerida täiendavalt kaltsiumi või kaltsiumi säästvaid ravimeid (nt ravi D-vitamiiniga), tuleb kaltsiumitaset seerumis jälgida ning kaltsiumi annust vastavalt korrigeerida.

Beetablokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikolinergilised ained (nt atropiin, biperideen) vähendavad seedetrakti motoorikat ja aeglustavad mao tühjenemist, mistõttu võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust.

Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete ohtu.

Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite renaalset eritumist ning võimendada nende müelosupressiivseid toimeid.

Vastavalt nende farmakoloogilistele omadustele võib oletada, et järgmised ravimid potentseerivad kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh telmisartaani hüpotensiivseid toimeid:

baklofeen, amifostiin.

Lisaks võivad alkohol, barbituraadid, narkootikumid või antidepressandid süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistide ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Telmisartaan/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusohu suhtes pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole piisavalt veenev. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine, soovitatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheliuuringul kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seoses hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal – eriti esimesel trimestril – on kogemus piiratud. Loomuuringud on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib aine kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada fetoplatsentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegse turse, rasedusaegse hüpertensiooni ega pre-eklampsia raviks, kuna esineb plasmaruumala vähenemise ja platsenta hüperfusiooni risk, millega ei kaasne soodsat mõju haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ühtki muud ravi ei saa kasutada.

Imetamine

Kuna puudub informatsioon telmisartaan/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata Tezeo HCT kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei soovitata Tezeo HCT kasutada. Tezeo HCT kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult väikestena.

Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil ega hüdroklorotiasiidil mingeid toimeid meeste ega naiste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tezeo HCT võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Tezeo HCT kasutamisega võivad mõnikord kaasned a peeringlus või uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoime on peeringlus. Harva võib esineda raskekujuline angioödeem ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$).

Telmisartaan/hüdroklorotiasiidiga teatatud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli võrreldav ainult telmisartaaniga teatatud kõrvaltoimete esinemissagedusega randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus, kuhu oli kaasatud 1471 patsienti, kes olid randomiseeritud saama telmisartaan pluss hüdroklorotiasiid (835) või ainult telmisartaani (636). Kõrvaltoimetel ei tehtud kindlaks annusest sõltuvust ning neil ei ilmnenud seost patsiendi soo, vanuse ega rassiga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja hüdroklorotiasiidiga kombinatsiooniga sagedamini ($p \leq 0,05$) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemi klassile. Tezeo HCT-ravi ajal võivad avalduda kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad siis, kui kumbagi komponenti üksikult manustada, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on pealkirjade all järjestatud esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv	Bronhiit, farüngiit, sinusiit
Immuunsüsteemi häired	Harv	Süsteemse erütematoosluupuse ägenemine või aktiveerumine ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüpokaleemia
	Harv	Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Ärevus
	Harv	Depressioon

Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Sünkoop, paresteesia
	Harv	Unetus, unehäired
Silma kahjustused	Harv	Nägemishäired, ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Tahhükardia, arütmiaid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düspnoe
	Harv	Respiratoorne distress-sündroom (sh pneumoniit ja kopsuturse)
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Diarröa, suukuivus, meteorism
	Harv	Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, oksendamise, gastriit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire ²
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Angioödeem (ka letaalse lõppega), erüteem, sügelus, lööve, liighigistamine, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Seljavalu, lihasspasmid, müalgia
	Harv	Artralgia, lihaskrambid, valu jäsemetes
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Erektsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Rindkere valu
	Harv	Gripitaoline sündroom, valu
Uuringud	Aeg-ajalt	Kusihappe kontsentratsiooni tõus veres
	Harv	Kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus

¹: Põhineb turuletulekujärgsel kogemusel

²: Täiendav kirjeldus vt alalõik „Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus“

Täiendav informatsioon kummagi komponendi kohta

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt kummagi komponendiga registreeritud, võivad olla ka telmisartaan/hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole selle preparaadiga teostatud kliinilistes uuringutes täheldatud.

Telmisartaan

Kõrvaltoimed esinesid ühesuguse sagedusega nii telmisartaani kui platseeboga ravitud patsientidel.

Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus telmisartaani (41,4%) ja platseebo (43,9%) korral võrreldav. Järgnevad, allpool loetletud kõrvaltoimed on kogutud kõigist kliinilistest uuringutest, mis hõlmasid patsiente, keda raviti hüpertensiooni tõttu telmisartaaniga, või vähemalt 50-aastaseid patsiente, kel esines kõrge kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkerisk.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon sh tsüstiit
	Harv	Sepsis, sh letaalse lõppega ³
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Aneemia
	Harv	Eosinofiilia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüperkaleemia
	Harv	Hüpotükeemia (diabeetikutel)
Südame häired	Aeg-ajalt	Bradükardia
Närvisüsteemi häired	Harv	Unisus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Köha
	Väga harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus ³

Seedetrakti häired	Harv	Ebamugavustunne maos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Ekseem, ravimlööve, toksiline nahalööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	Artroos, kõõluse valu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Asteenial
Uuringud	Harv	Hemoglobiini sisalduse langus

³: Täiendav kirjeldus vt alalõik „Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus“

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid võib põhjustada või ägestada hüповoleemiat, mille tagajärjeks võib olla elektrolüütide tasakaalu häire (vt lõik 4.4).

Alljärgnevalt on toodud teadmata sagedusega kõrvaltoimed, mida on registreeritud ainult hüdroklorotiasiidiga:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Teadmata	Sialadeniit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Trombotsütopeenia (mõnikord koos purpuraga)
	Teadmata	Aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, luuüdi puudulikkus, leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	Suhkurtõve ebapiisav ravivastus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpomagneseemia
	Harv	Hüperkaltseemia
	Väga harv	Hüpokloreemiline alkaloos
	Teadmata	Anoreksia, söögiisu vähenemine, elektrolüütide tasakaalu häire, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüповoleemia
Psühhiaatrilised häired	Teadmata	Rahutus
Närvisüsteemi häired	Harv	Peavalu
	Teadmata	Uimasus
Silma kahjustused	Teadmata	Kollanägemine, äge müopia, äge suletudnurga glaukoom
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Nekrotiseeruv vaskuliit
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Teadmata	Pankreatiit, ebamugavustunne maos
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatotsellulaarne ikterus, kolestaatiline ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Luupusetaoline sündroom, fotosensibilisatsiooni reaktsioonid, naha vaskuliit, epidermise toksiline nekroolüüs, multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Teadmata	Nõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata	Interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häire, glükosuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata	Pürektsia

Uuringud	Teadmata	Triglütseriidide taseme tõus
----------	----------	------------------------------

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon / maksahäire

Enamus turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksahäire juhtumeid seoses telmisartaaniga esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Sepsis

PRoFESS uuringus täheldati telmisartaani puhul sepsise esinemissageduse suurenemist, võrreldes platseeboga. See juhtum võib olla juhuslik leid või on seotud seni tundmata mehhanismiga (vt lõik 5.1).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turuletulekujärgselt on ajalises seoses telmisartaani kasutamisega täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid. Selle põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed telmisartaani üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Mil määral saab hüdroklorotiasiidi hemodialüüsil eemaldada ei ole kindlaks tehtud.

Sümptomid

Telmisartaani üleannustamise kõige silmapaistvamateks nähtudeks on olnud hüpotensioon ja tahhükardia. Samuti on esinenud bradükardiat, pearinglust, oksendamist, kreatiini kontsentratsiooni tõusu seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolüütide vähesus (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigsest diureesist tulenev hüповoleemia. Üleannustamise kõige levinumateks nähtudeks on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihaskrampe ning/või samaaegsel südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide kasutamisel raskendada/tekitada arütmiaid.

Ravi

Telmisartaani ei saa hemodialüüsi abil eemaldada. Patsienti tuleb tähelepanelikult jälgida ning rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Ravi sõltub manustamisest möödunud ajast ja sümptomite raskusest. Soovitavateks meetmeteks on oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise ravis võib kasu olla aktiveeritud söe manustamisest. Sageli tuleb kontrollida elektrolüütide- ja kreatiniinitaset seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamama ning kiiresti manustada soolade ja veremahu asendajaid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA07

Tezeo HCT on angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaani ja tiasiiddiureetikum hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Nende komponentide kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime ning see vähendab vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent üksi. Tezeo HCT terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsub esile vererõhu efektiivse ja sujuva vähenemise.

Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite 1. alatüübi (AT₁) antagonist. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT₁ retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei ole afiinne teiste retseptorite suhtes, kaasa arvatud AT₂ ja teised vähemtuntud AT-retseptorid. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toime suureneb.

Telmisartaan vähendab plasma aldosterooni sisaldust. Telmisartaan ei inhibeeri vereplasmas reniini ega blokeeri ionkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), s.o ensüümi, mis lammutab bradükiniini. Seetõttu ei ole tõenäoline bradükiniiniga seotud kõrvaltoimete esinemine.

Tervetel vabatahtlikel inhibeerib 80 mg telmisartaani peaaegu täielikult angiotensiin II poolt tekitatud vererõhu tõusu. Ravimi inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ja on mõõdetav kuni 48 tundi.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme neerutuubulites, suurendades vahetult naatriumi ja kloriidi eritumist, ligikaudu ekvivalentsetes hulkades.

Hüdroklorotiasidi diureetilise toime tulemusel väheneb plasmaruumala, suureneb reniini aktiivsus plasmas, suureneb aldosterooni sekretsioon, mille tagajärjel suureneb uriini kaaliumi- ja bikarbonaatide kadu ning väheneb kaaliumisisaldus seerumis. Arvatavasti reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerimise tõttu väldib telmisartaani samaaegne manustamine nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. Hüdroklorotiasidi manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub ligikaudu 4 tunni pärast, kusjuures toime püsib ligikaudu 6...12 tundi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi

Pärast telmisartaani esimese annuse manustamist ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Maksimaalne vererõhku langetav toime saabub tavaliselt 4...8 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja püsib pikaajalise ravi jooksul. Ambulatoorsed vererõhu mõõtmise tulemused näitavad, et telmisartaani vererõhku langetav toime püsib pärast annustamist muutumatuna 24 tundi, kaasa arvatud viimased 4 tundi enne uut annustamist. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe, mis oli platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järgselt püsivalt üle 80%.

Hüpertensiooniga patsientidel langetab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate efektiivsusega (kliinilistes uuringutes on telmisartaani võrreldud amlodipiini, atenolooli, enalapriili, hüdroklorotiasidi ja lisinopriiliga).

Telmisartaanravi järsul lõpetamisel taastub vererõhk mõne päevaga järk-järgult ravieelsele tasemele ilma tagasilöögi fenomenita.

Kliiniliste uuringute alusel, kus võrreldi kahte antihüpertensiivset raviskeemi, esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva kõha tunduvalt vähem kui AKE-inhibiitoritega ravitud haigetel.

Kardiovaskulaarne preventioon

ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in *C*ombination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial, jätkuv telmisartaani monoravi ja ramipriiliga kombinatsioonravi globaalse tulemusnäitaja uuring) uuringus võrreldi telmisartaani, ramipriili ning telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni toimeid kardiovaskulaarsetele lõpptulemustele 25620-l vähemalt 55-aastaselt patsiendil, kelle anamneesis oli

südame isheemiatõbi, insult, transitoorne ajuisheemia (TIA, *transient ischemic attack*), perifeersete arterite haigus või 2. tüüpi suhkurtõbi koos tõendatud lõpporgani kahjustusega (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria), mis on kardiovaskulaarsete juhtude riskipopulatsioon.

Patsiendid randomiseeriti ühte kolmest järgnevast ravirühmast: telmisartaan 80 mg (n = 8542), ramipriil 10 mg (n = 8576) või telmisartaani 80 mg ja ramipriili 10 mg kombinatsioon (n = 8502). Seejärel jälgiti neid keskmiselt 4,5 aasta jooksul.

Telmisartaanil täheldati ramipriiliga sarnast toimet esmase koond-tulemusnäitaja vähendamises, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli telmisartaani ja ramipriili rühmades sarnane, vastavalt 16,7% ja 16,5%. Riskisuhe telmisartaan vs ramipriil oli 1,01 (97,5% CI 0,93...1,10, p (mittehalvemus) = 0,0019 piiriga 1,13). Üldsuresuse määr oli telmisartaani rühmas 11,6% ja ramipriili rühmas 11,8%.

Leiti, et telmisartaan omas ramipriiliga sarnast efektiivsust eelnevalt täpsustatud teise tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult [0,99 (97,5% CI 0,90...1,08), p (mittehalvemus) = 0,0004], mis oli esmaseks tulemusnäitajaks referentsuuringus HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*, kardiaalsete lõpptulemuste preventiooni hindamise uuring), milles oli uuritud ramipriili toimet platseeboga võrreldes.

Uuringusse TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid sarnase kaasamiskriteeriumiga kui ONTARGET uuringusse, telmisartaan 80 mg (n=2954) või platseebo (n=2972), mida mõlemat anti lisaks standardravile. Jälgimine kestis keskmiselt 4 aastat ja 8 kuud. Statistiliselt olulist erinevust esmase koond-tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduses ei leitud [15,7% telmisartaani rühmas ja 17,0% platseebo rühmas, riskisuhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05; p = 0,22)]. Eelnevalt täpsustatud teise koond-tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult, leidis kinnitust telmisartaani kasu platseeboga võrreldes [0,87 (95% CI 0,76...1,00, p = 0,048)]. Kasu kardiovaskulaarse suremuse osas ei leidnud kinnitust (riskisuhe 1,03; 95% CI 0,85...1,24).

Köha ja angioödeemi täheldati telmisartaaniga ravitud patsientidel harvemini kui ramipriiliga ravitud patsientidel, samas kui hüpotensiooni registreeriti telmisartaani puhul sagedamini.

Telmisartaani ja ramipriili kombineerimine ei lisanud täiendavat kasu, võrreldes ainult ramipriili või telmisartaaniga. Kardiovaskulaarne suremus ja üldsuresus olid kombinatsiooni puhul arvuliselt kõrgemad. Lisaks esines kombinatsiooni harus tunduvalt kõrgem hüperkaleemia, neerupuudulikkuse, hüpotensiooni ja süngoobi esinemissagedus. Seetõttu ei soovitata telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni sel populatsioonil kasutada.

Uuringus *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes* (Profülaktika režiim teise ajuinfarkti efektiivsuseks vältimiseks) (PROFESS), milles osalesid vähemalt 50-aastased patsiendid, kel oli hiljuti esinenud ajuinsult, täheldati telmisartaanravi puhul suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebo puhul – 0,70% vs 0,49% [RR (suhteline risk) 1,43 (95% usaldusintervall 1,00...2,06)]. Letaalse lõppega sepsise juhtumite esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurem (0,33%) kui platseebo puhul (0,16%) [RR 2,07 (95% usaldusintervall 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamise kaasaegne suurenenud tuvastatud sepsise esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või see on seotud mõne käesolevalt teadmata mehhanismiga.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. Täpsemat teavet vt ülalpoolt lõigust

“Kardiovaskulaarne preventioon”.VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajalisel ravil hüdroklorotiasiidiga väheneb kardiovaskulaarne haigestumus ja suremus.

Telmisartaani/hüdroklorotiasidi fikseeritud annustega kombinatsiooni toimed suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole seni teada.

Mitte-melanoomne nahavähk: Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama telmisartaan/hüdroklorotiasiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Näib, et tervetel inimestel ei mõjusta hüdroklorotiasidi ja telmisartaani samaaegne manustamine kummagi toimeaine farmakokineetikat.

Imendumine

Telmisartaan: suukaudse annuse korral saabub telmisartaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Telmisartaani annuste 40 mg ja 160 mg absoluutne biosaadavus oli vastavalt 42% ja 58%. Telmisartaani koosmanustamine toiduga vähendab veidi ravimi biosaadavust ning plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) väheneb 40 mg annuse korral ligikaudu 6% ja 160 mg annuse korral ligikaudu 19%. Kolm tundi pärast manustamist on plasmakontsentratsioonid samasugused, olenemata sellest, kas ravimit manustati koos toiduga või

ilma. AUC vähene alanemine ei vähenda arvatavasti ravimi terapeutilist efektiivsust. Korduval manustamisel telmisataan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiid: pärast Tezeo HCT suukaudset annust saavutatakse hüdroklorotiasiidi maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 1,0...3,0 tundi pärast manustamist. Lähtuvalt hüdroklorotiasiidi kumulatiivsest renaalsest eritumisest on aine biosaadavus ligikaudu 60%.

Jaotumine

Telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (>99,5%), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Keskmise püsiv jaotusmaht on ligikaudu 500 l, mis näitab täiendavat koeseonduvust. Hüdroklorotiasiid seondub 68% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel farmakoloogiliselt inaktiivseks atsüülglükuroniidiks. Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükuroniid. Pärast 14C-märgistatud telmisartaani ühekordset annust moodustab glükuroniid ligikaudu 11% plasmas mõõdetud radioaktiivsusest. Tsütokroom P450 isoensüümid ei osale telmisartaani metabolismis. Hüdroklorotiasiid inimesel ei metaboliseeru.

Eritumine

Telmisartaan: Pärast 14C-märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist elimineerus enamus annusest (>97 %) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid.

Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on totaalne plasmakliirens >1 500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on >20 tunni.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu muutumatul kujul uriiniga. Ligikaudu 60% suukaudsest annusest elimineerub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on ligikaudu 250...300 ml/min.

Hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg on 10...15 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaan: suukaudselt manustatud telmisartaani farmakokineetika on annuste vahemikus 20...160 mg mittelineaarne, kusjuures annuste kasvades tõuseb kontsentratsioon plasmas (C_{max} ja AUC) rohkem kui proportsionaalselt.

Hüdroklorotiasiidi farmakokineetika on lineaarne.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erine alla 65 aastastel ja vanemaealistel inimestel.

Sugu

Telmisartaani kontsentratsioon plasmas on naistel tavaliselt 2...3 korda kõrgem kui meestel.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naistel siiski oluliselt suuremat vastust vererõhu osas ega ortostaatilise hüpotensiooni sagenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Hüdroklorotiasiidi kontsentratsioon plasmas oli naistel tavaliselt kõrgem kui meestel. See ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

Neerukahjustus

Renaalne eritumine ei mõjuta telmisartaani kliirensit. Lähtuvalt kerge või keskmise raskusega neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, keskmiselt umbes 50 ml/min) patsientidega saadud tagasihoidlikust kogemusest ei vaja langenud neerufunktsiooniga patsiendid annuse kohandamist. Telmisartaan ei ole hemodialüüsitav. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on hüdroklorotiasiidi eliminatsioon aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli keskmiselt 90 ml/min, oli hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt aneфриlistel patsientidel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 34 tundi.

Maksakahjustus

Farmakokineetilised uuringud näitasid maksakahjustusega patsientidel ravimi absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg nendel patsientidel ei muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes ohutusuringutes, kus telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustati normotensiivsetele rottidele ja koertele, ei põhjustanud annused, mis tekitasid plasmas ligikaudu samasuguse plasmakontsentratsiooni nagu on terapeutiline vahemik, mingeid täiendavaid leide, võrreldes nendega, mida oli täheldatud kummagi aine manustamisel üksikult. Täheldatud toksikoloogilised leiud ei oma ilmselt mingit tähtsust inimese ravi seisukohast.

Toksikoloogilisteks leidudeks, mida teatakse hästi ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II retseptorite antagonistidega teostatud prekliinilistest uuringutest, olid: vere punaliblede parameetrite vähenemine (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), neerude hemodünaamika muutused (vere ureaalämmastiku ja kreatiniini sisalduse tõus), reniini aktiivsuse tõus plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskesta kahjustus. Maolimaskesta kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse füsioloogilise lahuse lisamisega ja loomade grupiviisilise elamapaigutusega. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Nende leidude põhjuseks peetakse telmisartaani farmakoloogilist aktiivsust.

Teratogeense toime kohta ei saadud selget tõestust, kuid telmisartaani toksiliste annuste tasemel täheldati toimet järglaste postnataalsele arengule nagu madalam kaaluüve ja hilisem silmade avanemine.

In vitro telmisartaaniga tehtud uuringutes ei esinenud mutageensust ega olulist klastogeenset aktiivsust, samuti puuduvad andmed kartsinogeensuse kohta rottidel ja hiirtel. Hüdroklorotiasiidi uuringud on mõnedes eksperimentaalsetes mudelites andnud ebakindlaid tõendeid genotoksilise ja kantserogeense toime kohta. Ometi ei ole hüdroklorotiasiidi kasutamise laiaulatuslik kogemus inimestel osutanud mingile seosele aine kasutamise ja kasvaja tekke sageduse tõusu vahel. Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E420)
Naatriumhüdroksiid
Povidoon 25
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25° C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC/Al blistrid kartongkarbis.
Pakendi suurused: 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

819513

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.06.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2019