

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80 mg/12,5 mg, kaetud tabletid

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80 mg/25 mg, kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80 mg/12,5 mg, kaetud tabletid

Iga kaetud tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80 mg/25 mg, kaetud tabletid

Iga kaetud tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Telmisartanum, hydrochlorothiazidum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80mg/12,5 mg, kaetud tabletid

Sisaldab 306,8 mg laktoosi.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80mg/25 mg, kaetud tabletid

Sisaldab 306,8 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80 mg/12,5 mg, kaetud tabletid

Valge kuni valkjas ovaalne kaksikkumer kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "80" ja teisel küljel "12,5" (15,4 mm x 8,0 mm).

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80 mg/25 mg, kaetud tabletid

Kollane ovaalne kaksikkumer kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "80" ja teisel küljel "25" (15,4 mm x 8,0 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

80 mg/12,5 mg

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

80 mg/25 mg

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel 80 mg telmisartaani/12,5 mg hüdroklorotiasiidi ei taga piisavat vererõhu langust või kelle vererõhk on eelnevalt ohjatud telmisartaani ja hüdroklorotiasiidiga eraldi annustades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz tuleb manustada patsientidele, kelle vererõhk ei allu piisavalt ravile üksnes telmisartaaniga. Enne fikseeritud annustega kombinatsioonile üleminekut soovitatakse kummagi komponendi annust eraldi individuaalselt tiitrida. Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda vahetut üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg võib üks kord ööpäevas manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole vajalikul määral langenud 80 mg telmisartaaniga.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/25 mg võib üks kord ööpäevas manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole vajalikul määral langenud Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg-ga, või patsientidele, kelle vererõhk on varem stabiliseeritud telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi manustades.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral ei tohi annus olla suurem kui Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kaetud tabletid on mõeldud suukaudseks manustamiseks üks kord ööpäevas koos vedelikuga, koos toiduga või ilma.

Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kaetud tablettide niiskusest vältimiseks tuleb neid hoida suletud blisterpakendis. Kaetud tabletid tuleb blisterpakendist välja võtta vahetult enne manustamist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ülitundlikkus teiste sulfoonamiidi 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.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze 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 rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse korral on

tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning võimalusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandozt ei tohi manustada kolestaasiga, obstruktiivsete sapiteede häirete või raske maksapuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3), kuna suurem osa telmisartaanist elimineeritakse sapiga. Nendel patsientidel on oodata telmisartaani hepaatilise kliirensi alanemist.

Lisaks tuleb Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandozt kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Puudub kliiniline kogemus Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze 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 neerutrantsplantatsioon

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Puudub kogemus Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze manustamisest haigetele, kes on hiljuti läbinud neerutrantsplantatsiooni.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze kasutamise kogemus kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on piiratud, mistõttu soovitatakse nendel patsientidel perioodiliselt jälgida kaaliumi, kreatiini ja kusihahe sisaldust seerumis. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumidest tingitud asoteemia.

Intravaskulaarne hüpvoleemia

Tugevast diureetikumravist, soolakoguse piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest tingitud vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel võib tekkida, eriti pärast esimest annust, sümptomaatiline hüpotensioon. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze manustamist.

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 äge neerupuudulikkus) 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, kus on tegemist reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsiooniga

Patsientidel, kelle veresoonekonna toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raske paispuudulikkusega või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga haiged), on seda süsteemi mõjutavate preparaatidega läbi viidud ravi seostatud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria, või harva ka ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele on aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib halvendada glükoositaluvust, samas suhkurtõvega patsientidel, kes saavad insuliini või diabeedivastast ravi ja telmisartaani, võib esineda hüpoglükeemia. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaaluda vere glükoosisisalduse jälgimist, vastava näidustuste korral võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine. Tiasiidravi ajal võib latentne *diabetes mellitus* manifesteeruda.

Tiasiiddiureetikumraviga seoses on täheldatud kolesterooli ja triglütseriidi tasemete tõusu, kuid Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandozes 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, asteenia, 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 diureetikumi poolt esile kutsutud hüpokaleemiat vähendada. Hüpokaleemiast on enim ohustatud patsiendid, kes põevad maksatsirroosi, kellel esineb rohke diurees, kes saavad suu kaudu ebapiisavalt elektrolüüte või keda ravitakse samaaegselt kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõik 4.5).

- Hüperkaleemia

Vastupidiselt võib tekkida ka hüperkaleemia, kuna Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandozes sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT1) retseptori antagonistina. Ehkki telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurtõbi. Samaaegselt Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandozega tuleb kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolaasendajaid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos

Puuduvad tõendid selle kohta, et telmisartaan/hüdroklorotiasiid vähendaks või väldiks diureetikumist põhjustatud hüponatreemiat. 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 hüperparatüroidismi ilminguks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni testide teostamist tuleb tiasiidide manustamine katkestada.

- Hüpomagneseemia

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

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-

kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitava neil regulaarselt kontrollida nahka uute nahamuutuste suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võimalike ennetusmeetmete osas, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral asjakohaseid kaitsevahendeid. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Erihoiatused seoses abiainetega

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 põhjustada isheemilise kardiopaatia või südame isheemiatõvega patsientidel müokardiinfarkti või ajuinsulti.

Üldised

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidile võivad esineda vaatamata sellele, kas patsiendil esineb anamneesis ülitundlikkus või bronhiaalastma või mitte, kuid tõenäolisemalt patsientidel, kellel on anamneesis need haigused. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on teatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemisest või aktiveerumisest.

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

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 ravimi kasutamise 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 koheste medikamentoosete või kirurgiliste ravimeetmete rakendamist. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia esinemine anamneesis.

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 telmisartaani/hüdroklorotiasiidi sisaldavad ravimid). Liitiumi ja Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, on samaaegse kasutamise ajal soovitatav jälgida hoolikalt liitiumi taset seerumis.

Ravimid, mida seostatakse kaaliumikaotuse ja hüpokaleemiaga (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 seerumi kaaliumisisaldusele (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis võivad tõsta kaaliumitaset või kutsuda esile 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 kasutamisel, võib nimetatud ravimite samaaegne kasutamine tekitada seerumi kaaliumitaseme tõusu ja ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimid, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse häired

Seerumi kaaliumitaset ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandozt manustatakse samaaegselt ravimitega, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse häired (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid), ja vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*) indutseerivate järgmiste ravimitega (sh mõned antiarütmikumid), kuna hüpokaleemia on vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*) 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 arütmia teket (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini koosmanustamisel täheldati keskmiste väärtuste tõusu digoksiini maksimaalses (49%) ja minimaalses (20%) plasmakontsentratsioonis. Säilitamiseks terapeutilist vahemikku, tuleb telmisartaani ravi alustades, annuse kohandamisel ja ravi lõpetamisel jälgida digoksiini taset.

Teised antihüpertensiivsed ained

Telmisartaan võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ainete hüpotensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on tõendanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonraviga AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sealhulgas 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 kohandamine (vt lõik 4.4).

Metformiin

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

Kolestipooli ja kolestüramiini vaigud

Anioonvahetajavaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiiddiureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ning 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 manustamisel olla ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud 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 leiu kliiniline tähendus ei ole teada.

Katehhoolamiinid (nt noradrenaliin)

Katehhoolamiinide toime võib nõrgeneda.

Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib võimendada mittedepolariseerivate perifeersete müorelaksantide toimet.

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

Kuna hüdroklorotiasiid võib põhjustada kusihappe taseme tõusu seerumis, siis võib vajalikuks osutuda urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiidiga koosmanustamine võib tõsta ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

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

Beetablokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikolinergilised ained (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades seedetrakti motoorikat ja aeglustades mao tühjenemist.

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 eeldada, et järgmised ravimid võimendavad 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).

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski suhtes pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud. 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 planeerivad patsiendid 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, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringul.

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

Kogemus hüdroklorotiasiidi kasutamisest raseduse ajal, eriti esimesel trimestril, on piiratud. Loomuuringud on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist, võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada feto-platsentaarset 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 plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni 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

Telmisartaan

Kuna puudub informatsioon Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandozt kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidide suured annused, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei soovitata Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandozt kasutada. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult väikestena.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoze võtmise ajal võib mõnikord tekkida pearinglus või uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Telmisartaan/hüdroklorotiasiid 80 mg/25 mg kasutamisel teatatud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus ja muster oli võrreldav telmisartaan/hüdroklorotiasiid 80 mg/12,5 mg-ga. Kõrvaltoimetel ei tuvastatud annusest sõltuvust ning ei ilmnenud nende 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. Ravi ajal telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga võivad avalduda kõrvaltoimed, mis esinevad teadaolevalt kummagi komponendi üksikult manustamisel, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); 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	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv	Bronhiit, farüngiit, sinuiit
Immuunsüsteemi häired	Harv	Süsteemse erütematoosluupuse ägenemine või aktiveerumine ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüpokaleemia
	Harv	Hüperurikeemia, hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Ärevus
	Harv	Depressioon
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Sünkoop, paresteesia
	Harv	Unetus, unehäired
Silma kahjustused	Harv	Nägemishäire, hägune nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertigo
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	Kõhulahtisus, suukuivus, kõhupuhtus
	Harv	Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, oksendamine, gastriit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire ²
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Angioödeem (ka letaalse lõppega), erütem, sügelus, lööve, liighigistamine, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Seljavalu, lihasspasmid, müalgia
	Harv	Liigesevalu, lihaskrambid, jäsemevalu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Erektsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Valu rinna piirkonnas
	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“

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Kummagi üksikkomponendi puhul eelnevalt registreeritud kõrvaltoimed võivad olla telmisartaani/hüdroklorotiasiidi võimalikud kõrvaltoimed, 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 telmisartaaniga teatatud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus (41,4%) võrreldav platseeboga (43,9%). Järgnevad, allpool loetletud kõrvaltoimed on kogutud kõigist kliinilistest uuringutest patsientidega, keda raviti hüpertensiooni tõttu telmisartaaniga, või vähemalt 50-aastaste patsientidega, kel esines kõrge risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeks.

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 (diabeediga patsientidel)
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, ravimlõõve, toksiline nahalõõve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	Artroos, kõõlusevalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Asteenia
Uuringud	Harv	Hemoglobiini kontsentratsiooni 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).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed, millest on teatatud ainult hüdroklorotiasiidiga kasutamisel:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Teadmata	Sialadeniit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Trombotsütopeenia (vahel koos purpuriga)
	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	Hüperkloreemiline 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 müoopia, 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
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) ⁴
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata	Palavik
Uuringud	Teadmata	Triglütseriidide kontsentratsiooni tõus

⁴ Täpsema informatsiooni saamiseks vt alapunkt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire

Enamik turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud ebanormaalse maksafunktsiooni/maksahäire juhtumitest 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 teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest. 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 lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.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, peeringlust, oksendamist, kreatiini kontsentratsiooni tõusu seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega seostatakse elektrolüütide vähesust (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigsest diureesist tulenevat hüповoleemiat. Üleannustamise kõige levinumateks nähtudeks ja sümptomiteks on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihaskrampe ja/või süvendada arütmiaid, mida seostatakse südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ravi

Telmisartaan ei eemaldu hemodialüüsi abil. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub manustamisest möödunud ajast ja sümptomite raskusest. Soovitavateks meetmeteks on oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannuse ravis võib kasu olla aktiveeritud söe manustamisest. Elektrolüütide ja kreatiniinitaset seerumis tuleb kontrollida sageli. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse ning kiiresti manustada soolade ja veremahu asendajaid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA07

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 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. Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsus esile vererõhu efektiivse ja sujuva vähenemise.

Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori 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 toimel suureneb.

Telmisartaan vähendab plasma aldosterooni sisaldust. Telmisartaan ei inhibeeri vereplasmas reniini ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), so 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 ning suurendavad otseselt naatriumi ja kloriidi ligikaudu ekvivalentsete hulkade eritumist.

Hüdroklorotiasiidi diureetilise toime tulemusel väheneb plasmamaht, suureneb reniini aktiivsus plasmas ning suureneb aldosterooni sekretsioon, mille tagajärjel suureneb kaaliumi- ja bikarbonaatide kadu ning väheneb kaaliumitase seerumis. Arvatavasti reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerimise tõttu takistab telmisartaani samaaegne manustamine nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. Hüdroklorotiasiidi manustamise algab diurees kahe tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub ligikaudu nelja 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 kinnitavad maksimaalse toime ajal ja vahetult enne järgmise annuse manustamist tehtud mõõtmised (kus minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe oli platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes 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 (mida on demonstreeritud kliinilistes uuringutes, kus telmisartaani on võrreldud amlodipiini, atenolooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga).

Topeltpimedas kontrollitud kliinilises uuringus (efektiivsust hinnati n = 687 patsiendil) täheldati 80 mg/12,5 mg kombinatsiooniga ravile mitteallunud patsientidel 80 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamisel järk-järgulist vererõhu langust 2,7/1,6 mm Hg (süstoolne vererõhk/diastoolne vererõhk, erinevus kohandatud algväärtuse keskmisest muutusest). Järeljälgimisuuringus langes 80 mg/25 mg kombinatsiooniga vererõhk veelgi (lõplikuks tulemuseks üldine langus 11,5/9,9 mm Hg (süstoolne vererõhk/diastoolne vererõhk)).

Kahe sarnase kaheksanädalase topeltpimedaga platseeboga kontrollitud kliinilise uuringu ühendanalüüsis vs valsartaan/hüdroklorotiasiid 160 mg/25 mg (efektiivsust hinnati n = 2121 patsiendil) täheldati 80 mg/25 mg telmisartaani/hüdroklorotiasiidi annuse kombinatsiooniga oluliselt suuremat vererõhku langetavat toimet, 2,2/1,2 mm Hg (süstoolne vererõhk/diastoolne vererõhk, erinevused kohandatud vastavate algväärtuse keskmisest muutusest).

Telmisartaanravi järsul lõpetamisel taastub vererõhk mõne päevaga järk-järgult ravieelsele tasemele ilma hüpertensiooni taasilmnemiseta.

Kliiniliste uuringute alusel, milles võrreldakse kahte antihüpertensiivset ravi, esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva kõha tunduvalt vähem kui AKE inhibiitoritega ravitud haigetel.

Kardiovaskulaarne preventatsioon

Uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) võrreldi telmisartaani, ramipriili ning telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele 25 620-l 55-aastaselt ja vanemal patsiendil, kelle anamneesis oli koronaarhaiguse, insult, transitoorne ajuisheemia (TIA, *transient ischemic attack*) perifeersetel

arterite haigus või 2. tüüpi diabeedi koos tõendatud elundkahjustusega (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria), kes seetõttu kuuluvad kardiovaskulaarsete juhtude riskirühma.

Patsiendid randomiseeriti ühte kolmest ravirühmast: telmisartaan 80 mg (n = 8542), ramipriil 10 mg (n = 8576) või kombineeritud ravi telmisartaan 80 mg + ramipriil 10 mg (n = 8502). Jälgimisperiood kestis keskmiselt 4,5 aastat.

Telmisartaan näitas ramipriiliga sarnast toimet esmase koond-tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või südame paispuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) vähenemisele. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli telmisartaanirühmas ja ramipriilirühmas sarnane (vastavalt 16,7% ja 16,5%). Telmisartaan vs ramipriil riskisuhe oli 1,01 (97,5% CI 0,93...1,10, p (mittehalvumus) = 0,0019 piiriga 1,13). Üldsuresuse määr oli telmisartaaniga ravitud patsientide ja ramipriiliga ravitud patsientide seas vastavalt 11,6% ja 11,8%.

Telmisartaan näitas ramipriiliga sarnast toimet eelnevalt täpsustatud teisese tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult) osas [0,99 (97,5% CI 0,90...1,08), p (mittehalvumus) = 0,0004], mis oli esmaseks tulemusnäitajaks referentsuuringus HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), milles uuriti ramipriili toimet võrreldes platseeboga.

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid muidu sarnaste ONTARGET uuringu kaasamiskriteeriumitega saama telmisartaani 80 mg (n = 2954) või platseebot (n = 2972), mida mõlemat anti lisaks standardravile. Järeldus kestis keskmiselt 4 aastat ja 8 kuud. Esmase koond-tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või südame paispuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine) esinemissageduses ei leitud statistiliselt olulist erinevust [15,7% telmisartaani- ja 17,0% platseeborühmas, riskisuhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05, p = 0,22)]. Eelnevalt täpsustatud teisese koond-tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult) osas leidis kinnitust telmisartaani kasu võrreldes platseeboga [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).

Telmisartaaniga ravitud patsientidel teatati kõha ja angioödeemi harvemini kui ramipriiliga ravitud patsientidel, samas kui hüpotensiooni teatati sagedamini telmisartaani puhul.

Telmisartaani kombineerimine ramipriiliga ei andnud täiendavat kasu võrreldes ramipriili või telmisartaani monoterapiaga. Kardiovaskulaarne suremus ja üldsuresus olid kombinatsiooni kasutamisel arvuliselt kõrgemad. Lisaks esines kombinatsioonravirühmas oluliselt sagedamini hüperkaleemiat, neerukahjustust, hüpotensiooni ja süngoopi. Seetõttu ei soovitata telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni sel populatsioonil kasutada.

Uuringus *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PROFESS)*, milles osalesid vähemalt 50-aastased patsiendid, kellel 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 kasutamisega kaasnev 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 AKE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonisti kombinatsiooni kasutamist.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva kardiovaskulaarse või tserebrovaskulaarse haigusega või 2. tüüpi diabeedi koos tõendatud elundkahjustusega patsiente. Ükikasjalikumad teavet vt ülal pealkirja “Kardiovaskulaarne preventatsioon” all.

VA NEPHRON-D uuring hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente. Need uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist võrreldes monoteeraapiaga. Arvestades sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi, on tulemused asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide puhul. Seetõttu ei tohi diabeetilise nefropaatiaga patsientidel AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide samaaegselt kasutada.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) uuring kavandati hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeedi patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, kardiovaskulaarne haigus või mõlemad. Uuring lõpetati ennetähtaegselt ohutusnäitajate riski suurenemise tõttu. Kardiovaskulaarseid surma ja insuldi juhte oli aliskireenirühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähte ja huvipakkuvaid tõsiseid kõrvalnähte (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häired) täheldati aliskireenirühmas sagedamini kui platseeborühmas.

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

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidid 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 hüdroklorotiasiidid 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 kontrollisikuga. Hüdroklorotiasiidid suure kasutatud koguannuse (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 kontrollisikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidid 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 Ravimiamet ei kohusta esitama telmisartaani/hüdroklorotiasiidid fikseeritud annuste kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Näib, et tervetel inimestel ei mõjuta hüdroklorotiasiidid 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 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 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 telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiid: pärast telmisartaani/hüdroklorotiasiidi 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. Keskmine jaotusruumala 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 elimineerub enamusest (> 97%) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on totaalne plasmakliirens > 1500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on > 20 tundi.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult 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. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Neerukahjustus

Renaalne eritumine ei mõjuta telmisartaani kliirensit. Lähtuvalt kerge või keskmise raskusega neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, keskmiselt ligikaudu 50 ml/min) patsientidega saadud tagasihoidlikust kogemusest ei vaja langenud neerufunktsiooniga patsiendid annuse kohandamist. Telmisartaan ei ole hemodialüüsiv. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on hüdroklorotiasiidi eliminatsioon aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli keskmiselt 90 ml/min, oli hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt aneüümilistel 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 ohutusuurinutes, kus telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustati normotensiivsetele rottidele ja koertele, ei põhjustanud annused, mis tekitasid 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 retseptori antagonistidega teostatud prekliinilistest uuringutest, olid: vere punaliblede parameetrite vähenemine (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), neerude hemodünaamika muutused (vere ureaalämmastiku ja kreatiniini sisalduse tõus), reniini aktiivsuse tõus plasmal, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskestast kahjustus. Maolimaskestast kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse naatriumkloriidi 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.

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80 mg/12,5 mg, kaetud tabletid

Tableti sisu

Naatriumhüdroksiid

Meglumiin

Povidoon K25 (E1201)

Laktoosmonohüdraat

Povidoon K30 (E1201)

Krospovidoon (tüüp A) (E1202)

Veevaba laktoos

Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Polüetüleenglükool (E1521)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Sidrunhappe monohüdraat (E330)

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, 80 mg/25 mg, kaetud tabletid

Tableti sisu

Naatriumhüdroksiid

Meglumiin

Povidoon K25 (E1201)

Laktoosmonohüdraat

Povidoon K30 (E1201)

Krospovidoon (tüüp A) (E1202)

Veevaba laktoos

Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Polüetüleenglükool (E1521)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blistrid: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kaetud tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

80mg/12,5 mg: 819413

80mg/25 mg: 819213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.06.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2022