

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma, 80 mg/12,5 mg, tabletid
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma, 80 mg/25 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

80 mg/12,5 mg: Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
80 mg/25 mg: Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN *Telmisartanum, hydrochlorothiazidum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma, 80 mg/12,5 mg, tabletid on valged või peaaegu valged 9,0 x 17,0 mm kapslikujulised tabletid, mille mõlemal küljel on märgistus „TH 12,5“.
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma, 80 mg/25 mg, tabletid on valged või peaaegu valged 9,0 x 17,0 mm ovaalse kujuga kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus „TH“ ja teisel küljel „25“.

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 Teva Pharma't tuleb manustada patsientidele, kellel 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.

80 mg/12,5 mg:

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 80 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole vajalikul määral langenud 80 mg telmisartaaniga.

80 mg/25 mg:

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 80 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole vajalikul määral langenud Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 80 mg/12,5 mg-ga, või patsientidele, kes on eelnevalt 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 ravimi annus olla suurem kui Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 40 mg/12,5 mg üks kord ööpäevas. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

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

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 Teva Pharma 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 ohutusprofiil 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 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma't ei tohi manustada kolestaasiga, obstruktiivseid sapiteede haigusi või maksapuudulikkust põdevatele patsientidele (vt lõik 4.3). Nendel patsientidel on oodata telmisartaani hepatilise kliirensi alanemist.

Lisaks tuleb Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma't kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 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 hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.3). Telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel on telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi, kreatiniini ja kusihaige sisaldust. Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumidest tingitud asoteemia.

Intravaskulaarne hüповoleemia

Tugeva diureetilise raviga, soolakoguse piiranguga dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise all kannatavad haiged, kellel on selle tagajärjel välja kujunenud hüповoleemia/hüponatreemia, on ohustatud sümptomaatilise hüpotensioonist, eriti pärast esimest annust. Enne Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 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 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, mil on tegemist reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsiooniga

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

Primaarne aldosteronism

Nendel haigetel ei saavutata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensiivset efekti ja Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma kasutamine ei ole soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertrofiline kardiomiopaatia

Sellel haigetegrupil 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 glükoosisisalduse jälgimist, ning vastavate näidustuste korral võib vajalikuks osutada insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurtõbi manifesteeruda.

Tiasiiddiureetikumide manustamisega seoses on täheldatud kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse tõusu, kuid Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma's sisalduva 12,5 mg hüdroklorotiasiidi annuse korral on need toimed minimaalsed või puuduvad. Mõnedel tiasiididega ravitaval patsientidel võib tekkida hüperurikeemia või ilmned podagra.

Elektrolüütide tasakaalu häire

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

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, lihasvähim, hüpoteensioon, 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 adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõik 4.5).

- Hüperkaleemia

Vastupidiselt võib tekkida ka hüperkaleemia, kuna Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma's 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 Teva Pharma raviga tuleb kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolaasendajaid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos

Tõendid selle kohta, et Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma vähendaks või väldiks diureetikumist põhjustatud hüponatreemiat, puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kergekujuline ning ei vaja ravi.

- Hüperkaltseemia

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada kaltsiumi sisalduse 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 lõpetada.

- Hüpomagneseemia

On ilmnunud, 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 reniini sisalduse suurem esinemissagedus kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis.

Teised

Sarnaselt teistele antihüpertensiivsetele ainetele võib vererõhu liigne alandamine 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 või aktiveerumist.

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 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 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.

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/hüdroklorotiasiid). Liitiumi ja Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi sisaldust seerumis.

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

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

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

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

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

Seerumi kaaliumi sisaldust ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma't 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 digitaalisest põhjustatud arütmiate teket (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel tuvastati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni keskmiste väärtuste tõusud, vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaanravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel jälgige digoksiini plasmasisaldust, 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 ettevaatusega: esineb hüdroklorotiasiidiga seotud võimalikust funktsionaalsest neerupuudulikkusest põhjustatud piimhappeatsidoosi oht.

Kolestipooli ja kolestüramiini vaigud

Anioonvahetusvaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamiskeemidena, 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 ning 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 AUC_{0-24} 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 kusihaape sisalduse tõusu seerumis, siis võib vajalikuks osutuda 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 kaltsiumi sisaldust seerumis. Juhul kui on vaja ordineerida täiendavalt kaltsiumilisandeid või kaltsiumi säästvaid ravimeid (nt ravi D-vitamiiniga), tuleb kaltsiumi sisaldust 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).

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 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 hüpotensiooni osas jälgida (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 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 plasmaruumala 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

Kuna puudub informatsioon Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma't kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu 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 Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma't kasutada. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 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

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Hüpertensioonivastaste ravimite, nagu nt Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma, kasutamisel 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 $< 1/1000$).

80 mg/12,5 mg:

Randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus 1471 patsiendil, kellele manustati kas telmisartaani koos hüdroklorotiasiidiga (835) või ainult telmisartaani (636), täheldati telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel ligikaudu samasugust kõrvaltoimete üldist esinemissagedust kui telmisartaanil.

Kõrvaltoimetel ei tehtud kindlaks annusest sõltuvust ning neil ei ilmnenud seost patsiendi soo, vanuse ega rassiga.

80 mg/25 mg:

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 tehtud kindlaks annusest sõltuvust ning neil ei ilmnenud seost patsiendi soo, vanuse ega rassiga.

Kõrvaltoimete loetelu

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga sagedamini ($p < 0,05$) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemi klassile. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma 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 ($> 1/10$); sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($> 1/10\ 000$ 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.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: Bronhiit, farüngiit, sinusiit

Immuunsüsteemi häired

Harv: Süsteemse erütematoosluupuse ägenemine või aktiveerumine¹

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: Hüpokaleemia

Harv: Hüperurikeemia, hüponatreemia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: Ärevus

Harv: Depressioon

Närvisüsteemi häired

Sage: Peeringlus

Aeg-ajalt: Süngoop, paresteesia

Harv: Unetus, unehäired

Silma kahjustused

Harv: Nägemishäire, hägune nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: Peapööritus

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, meteorism

Harv: Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, oksendamine, gastriit

Maksa ja sapiteede häired

Harv: Ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire²

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: Angioödem (ka letaalse lõppega), erüteem, sügelus, lööve, liighigistamine, urtikaaria

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: Seljavalu, lihasspasmid, lihaskrambid

Harv: Liigesevalu, lihaskrambid, jäsevalu

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: Ereksiooni 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“

Täiendav informatsioon üksikkomponentide kohta

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt kummagi üksikkomponendiga registreeritud, võivad olla ka Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole selle tootega 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 risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeks.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon sh tsüstiit

Harv: Sepsis, sh letaalse lõppega²

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: Aneemia

Harv: Eosinofiilia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Harv: Ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: Hüperkaleemia

Harv: Hüperglükeemia (diabeediga patsientidel)

Südame häired

Aeg-ajalt: Bradükardia

Närvisüsteemi häired:

Harv: Unisus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Köha
Väga harv: Interstitsiaalne kopsuhaigus³

Seedetrakti häired

Harv: Ebamugavustunne maos

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: Ekseem, ravimlööve, toksiline nahalööve

Lihaskoe 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).

Alljärgnevalt on toodud teadmata sagedusega kõrvaltoimed, mida on registreeritud ainult hüdroklorotiasiidi kasutamisel:

Infektsioonid ja infestatsioonid

Teadmata: Süljenäärme põletik

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: Trombotsütopeenia (mõnikord 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: 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 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

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata: Nõrkus

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: Interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häire, glükosuuria

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Teadmata: Palavik

Uuringud

Teadmata: Triglytseriidide kontsentratsiooni tõus

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon/maksa häire

Enamus turuletulekujärgselt registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni/maksa häire juhtumeid seoses telmisartaaniga esines jaapanlastest patsientidel. Jaapanlastest 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 ajaliselt seoses telmisartaani kasutamisega täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid. Selle põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

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.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, pearinglust, oksendamist, kreatiniini kontsentratsiooni tõusu seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolüütide vähesus (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigsest diureesist tulenev hüповoleemia. Üleannuse 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 kreatiniini sisaldust seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamama 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 Teva Pharma 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. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva Pharma terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsus 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, kaasaarvatud 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 ionkanaleid. 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 kaaliumi sisaldus seerumis. Arvatavasti reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerimise tõttu takistab telmisartaani samaaegne manustamine nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. Hüdroklorotiasiidi 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, kaasaarvatud 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 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, atenooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga).

80 mg/25 mg:

Topeltpimedas kontrollitud kliinilises uuringus (efektiivsust hinnati n = 687 patsiendil) täheldati 80 mg/12,5 mg kombinatsiooniga ravile mitteallunud patsientidel järk-järgulist vererõhu langust - 2,7/1,6 mm Hg (süstoolne vererõhk/diastoolne vererõhk) – 80 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamisel (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 8 nädalase topeltpimedas 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 tagasilöögi fenomenita.

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

Kardiovaskulaarne preventatsioon

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 25 620-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 (mittehalvumus) = 0,0019 piiriga 1,13). Üldsuremuse määr oli telmisartaani rühmas 11,6% ja ramipriili rühmas 11,8%.

Leiti, et telmisartaan omas ramipriiliga sarnast efektiivsust eelnevalt täpsustatud teisese tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult [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*, kardiaalsete lõpptulemuste preventiooni hindamise uuring), milles oli uuritud ramipriili toimet platseeboga võrreldes.

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid muidu sarnaste ONTARGET uuringusse kaasamiskriteeriumitega telmisartaanile 80 mg (n=2954) või platseebole (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 teisese 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 üldsuremus 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* (PROFESS), milles osalesid vähemalt 50-aastased patsiendid, kellel oli hiljuti esinenud ajuinfarkt, 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 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. Täpsema teabe saamiseks vt eespool pealkirja all "Kardiovaskulaarne preventioon".

VA NEPHRON-D uuring hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Need uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga 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 ACE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga 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/hüdroklorotiasiidid fikseeritud annustega kombinatsiooni toimed suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole seni teada.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga 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 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 telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiid: Pärast telmisartaani/hüdroklorotiasiidid suukaudset annust saavutatakse hüdroklorotiasiidid maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 1,0...3,0 tundi pärast manustamist. Lähtuvalt hüdroklorotiasiidid kumulatiivsest renalsest eritumisest on aine biosaadavus ligikaudu 60%.

Jaotumine

Telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (>99,5%), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Keskmise jaotusruumala on ligikaudu 500 l, mis näitab täiendavat koeseonduvust. Hüdroklorotiasiidid 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% mõõdetud radioaktiivsusest plasmas. Tsütokroom P450 isoensüümid ei osale telmisartaani metabolismis. Hüdroklorotiasiidid 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 >1500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on >20 tunni.

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 eakatel.

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 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 ohutusuringutes, 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.

Fikseeritud annuse kombinatsiooniga 80 mg/25 mg ei ole läbi viidud täiendavaid prekliinilisi ohutusuringuid.

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 kaaluiv 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 kasvajate tekke sageduse tõusu vahel. Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Magneesiumstearaat (E470b)
Kaaliumhüdroksiid
Meglumiin
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool (E421).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Al/Al blistrid ja HDPE tabletipurk:
24 kuud.

Al/PVDC Tristar blister:
18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Al/Al blistrid ja HDPE tabletipurk:
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Al/PVDC Tristar blister:
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/Al blister, Al/PVDC Tristar blister ja HDPE tabletipurk LDPE korgiga ja HDPE kuivatusainega, millel on ränitaidis.

Tabletipurk: 30, 90 ja 250 tabletti.
Blistrid: 14, 28, 30 56 ja 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

80 mg/12,5 mg: 841814
80 mg/25 mg: 842014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2018