

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg tabletid  
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg tabletid  
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

40 mg/12,5 mg: Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

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

80 mg/25 mg: Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Telmisartanum, hydrochlorotiazidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 90,36 mg laktoosmonohüdraati.

Üks tablett sisaldab 193,22 mg laktoosmonohüdraati.

Üks tablett sisaldab 180,72 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

40 mg/12,5 mg tabletid: ühelt küljelt valged kuni kahvatuvalged, teiselt küljelt punased või punasekirjud, kaksikkumerad, kahekihilised pikliku kujuga katmata tabletid, mille pikkus on ligikaudu 13 mm ja laius 6,2 mm, punasel küljel on pimetrükk "T1" ja teine külg on sile.

80 mg/12,5 mg tabletid: ühelt küljelt valged kuni kahvatuvalged, teiselt küljelt punased või punasekirjud, kaksikkumerad, kahekihilised pikliku kujuga katmata tabletid, mille pikkus on ligikaudu 16,2 mm ja laius 7,9 mm, punasel küljel on pimetrükk "T2" ja teine külg on sile.

80 mg/25 mg tabletid: ühelt küljelt valged kuni kahvatuvalged, teiselt küljelt kollased või kollasekirjud, kaksikkumerad, kahekihilised pikliku kujuga katmata tabletid, mille pikkus on ligikaudu 16,2 mm ja laius 7,9 mm, punasel küljel on pimetrükk "T2" ja teine külg on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

40 mg/12,5 mg ja 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 hüdroklorotiasiidi eraldi annustades.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

## Annustamine

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i tuleb manustada patsientidele, kellel vererõhk ei allu telmisartaani monoteeraapiale. Enne fikseeritud annustega kombinatsioonile üleminekut soovitatakse kummagi komponendi annust eraldi individuaalselt kohandada. Olenevalt kliinilisest vajadusest võib kaaluda vahetut üleminekut monoteeraapialt fikseeritud kombinatsioonile.

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei ole vajalikul määral langenud 40 mg telmisartaani manustamisel.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei ole vajalikul määral langenud 80 mg telmisartaani manustamisel.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei ole vajalikul määral langenud Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg-ga või patsientidele, kes on eelnevalt stabiliseeritud telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel.

## Neerukahjustus

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

## Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka raskusega maksakahjustuse korral ei tohi ravimi annus olla suurem kui Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40/12,5 mg'i üks kord ööpäevas. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume ettevaatlikult kasutada (vt lõik 4.4).

## Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik

## Lapsed

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord tablette manustatakse suu kaudu üks kord ööpäevas koos vedelikuga, koos toiduga või ilma.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb järgida enne ravimi käsitlemist või manustamist

Tablettide hügrokoopsete omaduste tõttu tuleb Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i hoida suletud blistrites. Tabletid tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist (vt lõik 6.6).

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidi teiste derivaatide suhtes (kuna hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidse päritoluga).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Kolestaas ja sapiteede obstruktiivsed haigused.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (kreatiini kliirens <30 ml/min).
- Raskesti ravile alluv hüpokaleemia, hüperkaltseemia.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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. Juhul kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse korral on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

##### Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist elimineeritakse sapiga, mistõttu Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i ei tohi manustada kolestaasiga, obstruktiivseid sapiteede haigusi või maksapuudulikkust põdevatele patsientidele (vt lõik 4.3). Nendel patsientidel on oodata telmisartaani hepaatilise kliirensi alanemist.

Lisaks tuleb Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Kliiniline kogemus Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel puudub.

##### 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 siirdatud neeruga patsiendid

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.3). Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'iga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti teostatud neerusiirdamine. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel on Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja kusi happetaset. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumidest tingitud asoteemia.

##### Intravaskulaarne hüповoleemia

Patsientidel, kes saavad tugevat diureetilist ravi, on piiratud soolasisaldusega dieedil või kannatavad kõhulahtisuse või oksendamise all ja kellel on selle tagajärjel välja kujunenud hüповoleemia/hüponatreemia, võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimesest annust. Enne Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord-ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid korrigeerida.

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokeerimist 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 järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüütide taset ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

##### Teised seisundid, mil on tegemist reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsiooniga

Patsientidel, kelle veresoonekonna 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

Primaarse aldosteronismiga haigetel ei saavutata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensiivset efekti ja Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i kasutamine ei ole soovitatav.

#### Aordi-ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega, on aordi- või mitraalklapi stenoosiga ja obstruktiivse hüpertoonilise kardiomiopaatia patsientidel vajalik täiendav ettevaatus.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib halvendada glükoositaluvust, kuid suhkurtõvega patsientidel, kes saavad insuliini või diabeedivastast ravi ja telmisartaani, võib esineda hüpoglükeemia. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaaluda vere glükoositaseme jälgimist ning vastavate näidustuste korral võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurtõbi manifesteeruda.

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

#### Elektrolüütide tasakaalu häire

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

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

##### - Hüpokaleemia

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

##### - Hüperkaleemia

Vastupidiselt võib tekkida ka hüperkaleemia, kuna Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'is sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT1) retseptorite antagonistina. Ehkki Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i kasutamisel ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurtõbi. Samaaegselt Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord-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 Accord vähendaks või väldiks diureetikumist põhjustatud hüponatreemiat, puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kergekujuline ning ei vaja ravi.

##### - Hüperkaltseemia

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

##### - Hüpomagneseemia

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

#### Laktoosmonohüdraat

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku fruktoosi ja/või galaktoosi talumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### 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 taseme suurem esinemissagedus kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis.

#### Muu

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

#### Üldised

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

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

#### Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja suletud nurgaga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on äge silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, 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 medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia anamneesis.

#### Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus täheldati mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemist seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega. Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kahjustuste suhtes ja kõikidest kahtlastest nahakahjustustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt vältima kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kokkupuute korral kasutama asjakohaseid kaitsevahendeid. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientidel, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud vereseerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse mööduvat suurenemist. Harva on seda täheldatud

ka angiotensiin II retseptorite antagonistidega (sh Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'iga). Liitiumi ja Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis.

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

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

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

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

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

Seerumi kaaliumitaset ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i manustatakse samaaegselt selliste 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 *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 mediaan väärtuste tõusud, vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaanravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel jälgige digoksiini plasmataset, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Telmisartaan võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-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 monoterapiiaga (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.

### Kolestüramiin ja kolestipooli vaigud

Loonvahetusvaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

### Mittesteroidsed põletikuvastased ained

MSPVA-d (st atsetüülalitsüülhape põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiidi-diureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivseid toimeid.

Mõnel piiratud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi 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 kusiha taseme tõusu seerumis, siis võib vajalikuks osutuda urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine. Võib tekkida probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse tõstmise vajadus. Tiasiidiga koosmanustamine võib tõsta allopurinoolile ülitundlikkusreaktsioonide sagedust.

### Kaltsiumisoolad

Kaltsiumi erituse vähenemise tõttu võivad tiasiiddiureetikumid tõsta kaltsiumi taset seerumis. Juhul kui kaltsiumi sisaldavate toidulisandite või kaltsiumi säästvate ravimite (nt ravi D-vitamiiniga) kasutamine on vajalik, tuleb kaltsiumi taset 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 ja 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 Accord'i 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 ohutuseprofiil 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 lõiku 5.3). Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine, soovatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheliuuringul kontrollida. Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Seoses hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal –eriti esimesel trimestril –on kogemus piiratud. Loomuuringud on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib aine kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada fetoplatsentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegse turse, rasedusaegse hüpertensiooni ega pre-eklampsia raviks, kuna esineb plasmaruumala vähenemise ja platsenta 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 Accord'i kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata seda kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutuseprofiil 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 Accord'i kasutada. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i 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 Accord võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i kasutamise ajal võivad mõnikord kaasneda peeringlus või uimasus.



## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoime on pearinglus. Harva võib esineda raskekujuline angioödeem ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

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

Telmisartaan/hüdroklorotiasiid 80 mg/25 mg kõrvaltoimete üldine esinemissagedus ja-muster oli sarnane telmisartaan/hüdroklorotiasiid 80 mg/12,5 mg-ga.

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

### Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja hüdroklorotiasiidide kombinatsiooniga sagedamini ( $p < 0,05$ ) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord-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 sageduse 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 aktiveerumine<sup>1</sup>

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüpokaleemia

Harv: hüperurikeemia, hüponatreemia

#### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ärevus

Harv: depressioon

#### Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus

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/maksa häire<sup>2</sup>

## Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

## Lihaste, luustiku ja luude kahjustused

Aeg-ajalt: seljavalu, lihasspasmid, lihasvalu,

Harv: liigesevalu, lihaskrambid, jäsesevalu

## Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: erektsiooni häired

## Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: valu rinnapiirkonnas

Harv: gripitaoline sündroom, valu

## Uuringud

Aeg-ajalt: kusi- ja uriinhappe kontsentratsiooni tõus veres

Harv: kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus

1: Põhineb turuletulekujärgsel kogemusel

2: Täiendav kirjeldus vt alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

### *Täiendav informatsioon kummagi komponendi kohta:*

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt kummagi komponendiga registreeritud, võivad olla ka Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'i kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole selle tootega teostatud kliinilistes uuringutes täheldatud.

### Telmisartaan:

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

## Infektsioonid ja infestatsioonid

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

Harv: sepsis, sh letaalse lõppega<sup>3</sup>

## Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia

Harv: eosinofiilia, trombotsütopeenia

## Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid

Ainevahetus-ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüperkaleemia

Harv: hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)

Südame häired

Aeg-ajalt: bradükardia

Närvisüsteemi häired:

Harv: unisus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: köha

Väga harv: interstitsiaalne kopsuhaigus<sup>3</sup>

Seedetrakti häired

Harv: ebamugavustunne maos

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: ekseem, ravimlööve, toksiline nahalööve

Lihaste, luustiku ja luude kahjustused

Harv: artroos, kõõlusevalu

Neeru-ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: astenia

Uringud

Harv: hemoglobiini kontsentratsiooni langus

3: Täiendav kirjeldus vt alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Hüdroklorotiasiid:

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

Alljärgnevalt on toodud teadmata sagedusega kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses hüdroklorotiasidi kasutamisega.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Teadmata: süljenäärme põletik

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Teadmata: mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

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, hüpovoleemia

## Psühhiaatrilised häired

Teadmata: rahutus

## Närvisüsteemi häired

Harv: peavalu

Teadmata: uimasus

## Silma kahjustused

Teadmata: kollanägemine, äge müoopia, äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon

## 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, valgusülitundlikkuse reaktsioonid, naha vaskuliit, epidermise toksiline nekroolüüs, multiformne erüteem

## Lihaste, luustiku ja luude kahjustused

Teadmata: nõrkus

## Neeru-ja kuseteede häired

Teadmata: interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häire, glükosuuria

## Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Teadmata: palavik

## Uuringud

Teadmata: triglütseriidide kontsentratsiooni tõus

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Ebanormaalne maksafunktsioon / maksa häire:*

Enamus turuletulekujärgselt teatatud 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 ajalises seoses telmisartaani kasutamisega täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid. Selle põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

*Mitte-melanoomne nahavähk:*

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Teavet inimestele telmisartaani üleannustamisest on piiratud hulgal. Ei ole teada, mil määral saab hüdroklorotiasiidi hemodialüüsil eemaldada.

#### Sümptomid

Telmisartaani üleannustamise kõige silmapaistvamateks nähtudeks on olnud hüpotensioon ja tahhükardia. Samuti on esinenud bradükardiat, pearinglust, oksendamist, kreatiini kontsentratsiooni tõusu seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolüütide vähesus (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigest diureesist tulenev hüpovoleemia. Üleannustamise kõige levinumateks nähtudeks on iiveldus ja unisus. 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 kreatiiniinivast 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 Accord 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 Accord'i terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsub esile vererõhu efektiivse ja sujuva vähenemise.

#### Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite 1. alatüübi (AT<sub>1</sub>) antagonist. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT<sub>1</sub> retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT<sub>1</sub> retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT<sub>1</sub> retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei ole affinne teiste retseptorite suhtes, kaasaarvatud AT<sub>2</sub> ja teised vähemtuntud AT-retseptorid. Nende retseptorite funktsioon ei ole

veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toime suureneb. Telmisartaan vähendab plasma aldosterooni sisaldust. Telmisartaan ei inhibeeri vereplasmas reniini ega blokeeriioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), s.o ensüümi, mis lammutab bradükiniini. Seetõttu ei ole tõenäoline bradükiniiniga seotud kõrvaltoimete esinemine.

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

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme neerutuubulites ning suurendavad naatriumi ja kloriidi ekvivalentsete hulkade eritumist. Hüdroklorotiasiidi diureetilise toime tulemusel väheneb plasmavolumen, 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 väldib telmisartaani samaaegne manustamine nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. Hüdroklorotiasiidi manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub umbes 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 on kinnitanud mõõtmised, mis on teostatud maksimaalse toime ajal ja vahetult enne uue annuse manustamist (minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe oli platseebo-kontrolliga 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).

Topeltpimedas kontrollitud kliinilises uuringus (efektiivsust hinnati 687-I patsiendil) täheldati 80 mg/12,5 mg kombineeritud ravile mitte allunud patsientidel järk-järgulist vererõhu langust 2,7/1,6 mmHg (süstoolne/diastoolne) 80 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamisel võrreldes nendega, kes jätkasid 80 mg/12,5 mg kombinatsioonravi (kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega). Jätku-uuringus, milles kasutati 80 mg/25 mg kombinatsiooni, langes vererõhk veelgi (üldine langus oli 11,5/9,9 mm Hg- süstoolne/diastoolne).

Kahe sarnase 8-nädalase topeltpimedas platseebo-kontrolliga kliinilise uuringu ühendanalüüsis täheldati valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160 mg/25 mg puhul (efektiivsust hinnati 2121-I patsiendil) oluliselt suuremat vererõhku langetavat toimet (2,2/1,2 mm Hg- süstoolne/diastoolne) (vastavalt kohandatud keskmine muutus võrreldes algväärtusega) kui telmisartaan/hüdroklorotiasiidi 80 mg/25 mg annuste kombinatsiooni puhul.

Telmisartaan-ravi järsul lõpetamisel taastuvad järk-järgult mõne päeva jooksul vererõhu ravieelsed väärtused ilma tagasilöögi fenomenita. Kahte antihüpertensiivset ravi võrdleva kliinilise uuringu põhjal esines kuiva kõha oluliselt vähem telmisartaan-ravi saanud patsientidel kui AKE-inhibiitoreid saanud patsientidega.

#### Kardiovaskulaarne preventatsioon

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

südame isheemiatõbi, insult, transitoorne ajuisheemia (TIA), perifeersetes arterites 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: 80 mg telmisartaani (n = 8542), 10 mg ramipriili (n = 8576) või 80 mg telmisartaani ja 10 mg ramipriili kombinatsioon (n = 8502). Seejärel jälgiti neid keskmiselt 4,5 aasta jooksul.

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

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

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid ONTARGET uuringule sarnaste kaasamiskriteeriumitega lisaks standardravile saama 80 mg telmisartaani (n=2954) või platseebot (n=2972). Jälgimine kestis keskmiselt 4 aastat ja 8 kuud. Statistiliselt olulist erinevust esmase koondtulemusnäitaja (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 (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 suuresuse osas ei leidnud kinnitust (riskisuhe 1,03; 95% CI 0,85...1,24).

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

Telmisartaani ja ramipriili kombineerimine ei lisanud täiendavat kasu, võrreldes ainult ramipriili või telmisartaaniga. Kardiovaskulaarse suuresuse ja üldsuresuse arv oli kombinatsiooni puhul suurem. 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, kel 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 preventatsioon".

VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente. Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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

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

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

#### *Mitte-melanoomne nahavähk*

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest 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 kogumuse (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 annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiididga 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 Raviamet ei kohusta esitama Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Näib, et tervetel inimestel ei 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%. Toit vähendab mõningal määral telmisartaani 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 ja hüdroklorotiasiidi suu kaudu manustamist saavutatakse hüdroklorotiasiidi maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 1,0...3,0 tundi pärast manustamist. Lähtuvalt hüdroklorotiasiidi kumulatiivsest renaalsest eritumisest on aine biosaadavus umbes 60%.

#### Jaotumine

Telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (>99,5%), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Keskmise jaotusruumala on ligikaudu 500 l, mis näitab täiendavat seondumist kudedega. 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 <sup>14</sup>C-märgistatud telmisartaani ühekordset annust moodustab glükuroniid ligikaudu 11% mõõdetud radioaktiivsusest plasmas. Tsütokroom P450 isoensüümid ei osale telmisartaani metabolismis. Hüdroklorotiasiid inimesel ei metaboliseeru.

#### Eritumine

Telmisartaan: Pärast <sup>14</sup>C-märgistusega telmisartaani veenisest või suu kaudu manustamist elimineerub enamusest (>97 %) biliaarse eritumise kaudu väljaheitega. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suu kaudu manustamist on totaalne plasmakliirens >1500ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on >20 tunni.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu muutumatul kujul uriiniga. Ligikaudu 60% suukaudsest annusest elimineerub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on umbes 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 umbes 50 ml/min) patsientidega saadud tagasihoidlikust kogemusest ei vaja langenud neerufunktsiooniga patsiendid annuse kohandamist. Telmisartaan ei ole hemodialüüsitav. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on hüdroklorotiasiidi eliminatsioon aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli keskmiselt 90 ml/min, oli hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt aneфриlistel patsientidel on eliminatsiooni poolväärtusaeg umbes 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

Täiendavaid prekliinilisi uuringuid ei ole 80 mg/25 mg fikseeritud annuse kombinatsiooniga teostatud.

Prekliinilistes ohutusuuringutes, 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 üksikult manustamisel. Täheldatud toksikoloogilised leiud ei oma ilmselt mingit tähtsust inimese ravi seisukohast.

Toksikoloogilisteks leidudeks, mida teatakse hästi ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II retseptorite antagonistidega teostatud prekliinilistest uuringutest, olid: vere punaliblede parameetrite vähenemine (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), neerude hemodünaamika muutused (vere ureaalämmastiku ja kreatiini 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 kaaluviive ja hilisem silmade avanemine.

*In vitro* uuringutes ei avaldanud telmisartaan 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 inimestel kasutamise laiaulatuslik kogemus viidanud mingile seosele aine kasutamise ja kasvaja tekkesageduse tõusu vahel.

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos

Laktoosmonohüdraat

Mannitool

Naatriumhüdroksiid

Meglumiin

Povidoon (K30)

Magneesiumstearaat

Naatriumstearüülfumaraat

Punane raudoksiid (E172) [40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg tablettidel]

Kollane raudoksiid (E172) [80 mg/25 mg tablettidel]

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/Alumiinium blistrid

Pakendisuurused: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletid

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

40 mg/12,5 mg: 910016

80 mg/12,5 mg: 909916

80 mg/25 mg: 909816

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.05.2016

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2020