

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

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

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

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

Teedaolevat toimet omavad abiained

Üks 40 mg/12,5 mg tablett sisaldab 112 mg laktoosmonohüdraati ja 169 mg sorbitooli (E420).

Üks 80 mg/12,5 mg tablett sisaldab 112 mg laktoosmonohüdraati ja 338 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

Kahevärvilised punane/valge ovaalse kujuga kahekihilised 5,2 mm tabletid, millel on graveering kood H4.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

Kahevärvilised punane/valge ovaalse kujuga kahekihilised 6,2 mm tabletid, millel on graveering kood H8.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Kinzalkomb fikseeritud annuste kombinatsioon (40 mg telmisartaani/12,5 mg hüdroklorotiasiidi ja 80 mg telmisartaani/12,5 mg hüdroklorotiasiidi) on näidustatud täiskasvanutele, kellel telmisartaan üksinda ei ole vererõhu langetamiseks piisavalt efektiivne.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

- Kinzalkomb 40/12,5 mg võib manustada üks kord päevas patsientidele, kellel vererõhk ei allu vajalikul määral Kinzalmono 40 mg-le.
- Kinzalkomb 80/12,5 mg võib manustada üks kord päevas patsientidele, kellel vererõhk ei allu vajalikul määral Kinzalmono 80-mg-le.

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 Kinzalkomb 40/12,5 mg i üks kord ööpäevas. Kinzalkomb ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume ettevaatlikult kasutada (vt lõik 4.4).

Eakad

Annustamine eakatele patsientidele ei erine üldisest annustamisest.

Lapsed

Kinzalkomb'i ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

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

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Tablettide hügrokoopsete omaduste tõttu tuleb Kinzalkombi'i hoida pitseeritud 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 abiainetes 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 maksapuudulikkus.
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens <30 ml/min).
- Raskesti ravile alluv hüpokaleemia, hüperkaltseemia.

Kinzalkomb'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

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

Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist elimineeritakse sapiga, mistõttu Kinzalkomb'i ei tohi manustada kolestaasiga, obstruktiivseid sapiteede haigusi või maksapuudulikkust põdevatele patsientidele (vt lõik 4.3). Neil haigetel on oodata telmisartaani hepaatilise kliirensi alanemist.

Lisaks tuleb Kinzalkomb'i kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus Kinzalkomb'i kasutamisest maksapuudulikkusega 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.

Neerukahjustusega või siirdatud neeruga patsiendid

Kinzalkomb'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kinzalkomb'iga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel on Kinzalkomb'i kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi-, kreatiini- ja kusi happetaset. Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumidest tingitud asoteemia.

Intravaskulaarne hüповoleemia

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

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

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

Haigetel, kelle 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

Nendel haigetel ei saavutata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensioonset efekti ja Kinzalkomb'i kasutamine ei ole soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

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 hüpoglükeemia. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaalutleda vere glükoositaseme jälgimist, ning vastavate näidustuste korral võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurdiabeet manifesteeruda.

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

Elektrolüütiline 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 hüpokaleemia tekkida, 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 Kinzalkomb'is sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT₁) retseptorite antagonistina. Ehkki Kinzalkomb'iga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurdiabeet. Samaaegselt Kinzalkomb-raviga tuleb kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolasid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos

Tõendid selle kohta, et Kinzalkomb 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 ilmnenud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tagajärjeks võib olla hüpomagneseemia (vt lõik 4.5).

Sorbitool ja laktoosmonohüdraat

See ravim sisaldab sorbitooli ja laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoosi või fruktoosi talumatusega, Lapp'i laktaasi defitsiidiga või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Etnilised erinevused

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

Teised

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

Üldised

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

Tiasiiddiureetikumidega on täheldatud fotosensibilisatsiooni reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui fotosensibilisatsiooni reaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui peetakse vajalikuks diureetikumi taasmanustamist, soovitatakse reaktsiooni all kannatanud kehapiirkondi kaitsta päikese või kunstlike ultraviolet A-kiirte eest.

Äge müoopia ja suletud nurgaga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on äge mööduv müoopia ja äge suletud nurgaga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tüüpiliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletud nurgaga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmaseks ravimeetmeks on hüdroklorotiasiidi võimalikult kiire ärajätmine. Kui silma siserõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vajadusel kaaluda koheste medikamentoosete või kirurgiliste ravimeetmete kasutamist. Ägeda suletud nurgaga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliini allergia anamneesis.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võtma võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute

korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

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 retseptorite antagonistidega (sh Kinzalkomb'iga). Liitiumi ja Kinzalkomb'i samaaegne manustamine ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis.

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

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

Ravimid, mis võivad tõsta kaaliumitaset 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 kaaliumitaseme tõusu ja ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

Seerumi kaaliumitaset ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui Kinzalkomb'i manustatakse samaaegselt ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaaluhäired (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, hüdrokiniidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud: (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 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 monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ained ja insuliin)

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

Metformiin

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

Sapphappeid siduvad vaigud/ kolestipool ja kolestüramiin

Anioonvahetajavaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVR-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVR-d) võivad vähendada tiasiid-diureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel piiratud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja 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.

Katehholamiinid (nt noradrenaliin)

Katehholamiinide toime võib nõrgeneda.

Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib võimendada mittedepolariseeriva toimega perifeersete müorelaksantide toimet.

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

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

Kaltsiumisoolad

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

β-blokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada β-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised 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 tsüklofosfamid, metotreksaat)

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

Vastavalt oma 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).

Kinzalkomb'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 vähenemine, 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, soovitatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt ka lõike 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, elektrolütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusturse, rasedushüpertensiooni ega pre-eklampsia raviks, kuna esineb plasmaruumala vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk, millega ei kaasne haiguse leevenemine.

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

Imetamine

Kuna puudub informatsioon Kinzalkomb'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 rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei soovitata Kinzalkomb'i kasutada. Kinzalkomb'i kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult madalatenä.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kinzalkomb võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kinzalkomb'i kasutamisega võivad mõnikord kaasnedada pearinglus või uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus 1471 patsiendil, kellele manustati kas telmisartaani koos hüdroklorotiasiidiga (835) või ainult telmisartaani (636), täheldati Kinzalkomb'il umbes samasugust kõrvaltoimete üldist esinemissagedust kui telmisartaanil. Kõrvaltoimetel ei tehtud kindlaks annusest sõltuvust ning neil ei ilmnunud seost patsiendi soo, vanuse ega rassiga.

Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga sagedamini ($p \leq 0,05$) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Kinzalkomb-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 ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: Bronhiit, farüngiit, sinuiit

Immuunsüsteemi häired

Harv: Süsteemse eritematoosluupuse ägenemine või aktiveerumine¹

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 häire²

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused

Aeg-ajalt: seljavalu, lihasspasmid, lihasvalu

Harv: liigesevalu, lihaskrambid, jäsmevalu

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: erektsiooni häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt:	valu rinna piirkonnas
Harv:	gripitaoline sündroom, valu

Uuringud

Aeg-ajalt:	kusihappe kontsentratsiooni tõus veres
Harv:	kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres, maksaensüümide kontsentratsiooni tõus

¹: Põhineb turustamisjärgsel kogemusel

²: Täiendav kirjeldus vt alalõik „Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus”

Täiendav informatsioon kummagi komponendi kohta:

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt kummagi komponendiga registreeritud, võivad olla ka Kinzalkomb'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-kontrollitud 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 atakkide risk.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt:	ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon sh tsüstiit
Harv:	epsis, sh letaalse lõppega ³

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt:	aneemia
Harv:	eosinofiilia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Harv:	ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid
-------	---

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt:	hüperkaleemia
Harv:	hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)

Südame häired

Aeg-ajalt:	Bradükardia
------------	-------------

Närvisüsteemi häired:

Harv:	Unisus
-------	--------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	köha
Väga harv:	interstitsiaalne kopsuhaigus ³

Seedetrakti häired

Harv:	ebamugavustunne maos
-------	----------------------

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused
Harv: ekseem, ravimlõõve, toksiline nahalõõve

Lihask-skeleti, sidekoeh ja luude kahjustused
Harv: artroos, kõõlusevalu

Neeru- ja kuseteede häired
Uncommon: 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 hüpovoleemiat, mille tagajärjeks võib olla elektrolüütide tasakaalu häire (vt lõik 4.4).

Alljärgnevalt on toodud teadmata sagedusega kõrvaltoimed, mida on registreeritud hüdroklorotiasiidiga.

Infektsioonid ja infestatsioonid
Teadmata: Süljenäärme põletik

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)
Teadmata: Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk- kartsinoom)

Vere ja lümfisüsteemi häired
Harv: Trombotsütopeenia (mõnikord koos 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 müopia, äge suletud nurgaga glaukoom
Vaskulaarsed häired Teadmata:	Nekrotiseeruv vaskuliit
Seedetrakti häired Sage: Teadmata:	Iiveldus 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 nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihaskoe, sidekoe 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

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon / maksa häire

Enamus müügijärgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid seoses telmisartaaniga esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Sepsis

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turuletulekujärgselt on ajaliselt 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 riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Seoses telmisartaani üleannustamisega inimestel on andmed piiratud. Hüdroklorotiasiidi eemaldumise astet hemodialüüsi abil ei ole kindlaks tehtud.

Sümptomid

Telmisartaani üleannuse kõige silmapaistvamateks nähtudeks on olnud hüpotensioon ja tahhükardia. Samuti on esinenud bradükardiat, pearinglust, oksendamist, kreatiini kontsentratsiooni tõusu seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolütide vähesus (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigest diureesist tulenev hüpovoleemia. 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. Üleannuse ravis võib kasu olla aktiveeritud söe manustamisest. Sageli tuleb kontrollida elektrolütide- ja kreatiniinitaset seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient lamama panna ning teostada kiiresti soolade ja veremahu asendus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme neerutuubulites ning suurendavad naatriumi ja kloriidi ekvivalentsete hulkade eritumist. Hüdroklorotiasiidi diureetilise toime tulemusel väheneb plasmaruumala, suureneb reniini aktiivsus plasmas ning suureneb aldosterooni sekretsioon, mille tagajärjel suureneb kaaliumi- ja bikarbonaatide kadu ning väheneb kaaliumisisaldus 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 minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe, mis oli platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järgselt püsivalt üle 80%.

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

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

Kliiniliste uuringute alusel esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva köha 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 25620-l vähemalt 55-aastaselt patsiendil, kelle anamneesis oli südame isheemiatõbi, insult, transitoorne ajuisheemia (TIA, *transient ischemic attack*), 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: 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). 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 (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 ONTARGET uuringusse muidu sarnaste 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 (angioneurootilist turset) 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* (Profülaktika režiim teise ajuinfarkti efektiivseks vältimiseks) (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 kasutamise kaasnep 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 ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna 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 südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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/hüdroklorotiasiidi fikseeritud annustega kombinatsiooni toimed suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole seni teada.

Mitte-melanoomne nahavähk

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Kinzalkomb'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 mõjusta hüdroklorotiasiidi 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 umbes 6% ja 160 mg annuse korral umbes 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 Kinzalkomb'i suukaudset annust 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. Keskmine jaotusruumala on ligikaudu 500 l, mis näitab täiendavat koeseonduvust. Hüdroklorotiasiid seondub 68% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel farmakoloogiliselt inaktiivseks atsüülglükuroniidiks. Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükuroniid. Pärast ^{14}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 ¹⁴C-märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist elimineerus enamus annusest (>97 %) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on totaalne plasmakliirens >1 500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on >20 tunni.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult esialgse ühendina uriiniga. Umbes 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 vanemaealistel inimestel.

Sugu

Telmisartaani kontsentratsioon plasmas on naistel tavaliselt 2...3 korda kõrgem kui meestel. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naistel siiski oluliselt suuremat vastust vererõhu osas ega ortostaatilise hüpotensiooni sagenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Hüdroklorotiasiidi kontsentratsioon plasmas oli naistel tavaliselt kõrgem kui meestel. See ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

Neerukahjustus

Renaalne eritumine ei mõjuta telmisartaani kliirensit. Lähtuvalt kerge või keskmise raskusega neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, keskmiselt umbes 50 ml/min) patsientidega saadud tagasihoidlikust kogemusest ei vaja langenud neerufunktsiooniga patsiendid annuse kohandamist.

Telmisartaan ei ole hemodialüüsitav. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on hüdroklorotiasiidi eliminatsioon aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli keskmiselt 90 ml/min, oli hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt aneфриlistel patsientidel on eliminatsiooni poolväärtusaeg 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

Prekliinilistes ohutuse uuringutes, kus telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustati normotensiivsetele rottidele ja koertele, ei põhjustanud sellised annused, mis tekitasid plasmas umbes samasugused kontsentratsioonid nagu kliinilise terapeutilise laiuse vahemikus, mingeid täiendavaid leiude, võrreldes nendega, mida oli täheldatud kummagi aine manustamisel üksikult. Täheldatud toksikoloogilised leiud ei oma ilmselt mingit tähtsust inimese ravi seisukohast.

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

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

In vitro 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

Laktoosmonohüdraat,
Magneesiumstearaat,
Maisitärklis,
Meglumiin,
Mikrokristalliline tselluloos,
Povidoon (K25),
Punane raudoksiid (E172),
Naatriumhüdroksiid,
Naatriumtärklisglükollaad (tüüp A),
Sorbitool (E420).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblisterpakendid (PA/Al/PVC/Al või PA/PA/Al/PVC/Al). Üks blisterpakend sisaldab 7 või 10 tabletti.

Pakendisuurused:

- Blisterpakend 14, 28, 56 või 98 tabletiga või
- Perforeeritud ühikannuse blisterpakendid 28 x 1 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tablettide hügrooskoopse omaduse tõttu tuleb Kinzalkomb'i hoida pitseeritud blistrites. Tablette tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist.

Vahel on täheldatud, et blisterpakendi väliskiht eraldub blistertaskute vahelisest sisekihist. Sellisel juhul ei ole vaja midagi ette võtta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid
EU/1/02/214/001-005

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid
EU/1/02/214/006-010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 99 mg laktoosmonohüdraati ja 338 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kahevärvilised kollane/valge ovaalse kujuga 6,2 mm tabletid, millel on graveering kood H9.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Kinzalkomb fikseeritud annuste kombinatsioon (80 mg telmisartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on näidustatud täiskasvanutele, kellel Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartaani/12,5 mg hüdroklorotiasiidi) ei ole vererõhu langetamiseks piisavalt efektiivne või täiskasvanutele, kes on eelnevalt stabiliseeritud telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi annustades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

- Kinzalkomb 80 mg/25 mg võib manustada üks kord päevas patsientidele, kellel vererõhk ei ole vajalikul määral kontrollitud Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg-ga või patsientidele, kes on eelnevalt stabiliseeritud telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi annustades.

Kinzalkomb on saadaval ka annusetugevustena 40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg

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 Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg'i üks kord ööpäevas. Kinzalkomb ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume ettevaatlikult kasutada (vt lõik 4.4).

Eakad

Annustamine eakatele patsientidele ei erine üldisest annustamisest.

Lapsed

Kinzalkomb'i ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

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

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Tablettide hügrokoopsete omaduste tõttu tuleb Kinzalkombi'i hoida pitseeritud blistrites. Tabletid tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist (vt lõik 6).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 maksapuudulikkus.
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens <30 ml/min).
- Raskesti ravile alluv hüpokaleemia, hüperkaltseemia.

Kinzalkomb'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

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

Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist elimineeritakse sapiga, mistõttu Kinzalkomb'i ei tohi manustada kolestaasiga, obstruktiivseid sapiteede haigusi või maksapuudulikkust põdevatele patsientidele (vt lõik 4.3). Neil haigetel on oodata telmisartaani hepaatilise kliirensi alanemist.

Lisaks tuleb Kinzalkomb'i kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus Kinzalkomb'i kasutamisest maksapuudulikkusega 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.

Neerukahjustusega või siirdatud neeruga patsiendid

Kinzalkomb'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kinzalkomb'iga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel on Kinzalkomb'i kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja kusihappetaset. Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumidest tingitud asoteemia.

Intravaskulaarne hüповoleemia

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

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

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

Haigetel, kelle veresoonkonna toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (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 hüpotensioonivastet efekti ja Kinzalkomb'i kasutamine ei ole soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

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 hüpoplükeemia. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaalutleda vere glükoositaseme jälgimist, ning vastavate näidustuste korral võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine. Tiasiidravi ajal võib latentne suhkurdiabeet manifesteeruda.

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

Elektrolüütiline 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

Kuiigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib hüpokaleemia tekkida, 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 Kinzalkomb'is sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT₁) retseptorite antagonistina. Ehkki Kinzalkomb'iga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurdiabeet. Samaaegselt Kinzalkomb-raviga tuleb kaaliumisäästavaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolasid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos

Tõendid selle kohta, et Kinzalkomb 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 hüpomagneseemia (vt lõik 4.5).

Sorbitool ja laktoosmonohüdraat

See ravim sisaldab sorbitooli ja laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoosi või fruktoosi talumatusega, Lapp'i laktaasi defitsiidiga või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Etnilised erinevused

On täheldatud, et sarnaselt kõigile teistele angiotensiini antagonistidele on ka telmisartaan ilmselt vererõhku alandava toime osas musta nahavärvusega patsientidel vähem efektiivne. Võimalikuks põhjuseks võib olla madala reniinitaseme suurem esinemissagedus mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis.

Teised

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

Üldised

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

Tiasiiddiureetikumidega on täheldatud fotosensibilisatsiooni reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui fotosensibilisatsiooni reaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui peetakse vajalikuks diureetikumi taasmanustamist, soovitatakse reaktsiooni all kannatanud kehapiirkondi kaitsta päikese või kunstlike ultraviolet A-kiirte eest.

Äge müoopia ja suletud nurgaga glaukoom

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

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

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

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 Kinzalkomb'iga). Liitiumi ja Kinzalkomb'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 väljaviiavad diureetikumid, lahtistid, kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin-naatrium G, salitsüülhape ja selle derivaadid)

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

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

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

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

Seerumi kaaliumitaset ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui Kinzalkomb'i manustatakse samaaegselt ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaaluhäired (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);
- muud: (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 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 monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ained ja insuliin)

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

Metformiin

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

Sapphappeid siduvad vaigud/ kolestipool ja kolestüramiin

Anioonvahetajavaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVR-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVR-d) võivad vähendada tiasiid-diureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel piiratud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja 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 AUC₀₋₂₄ ja C_{max} suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada.

Katehoolamiinid (nt noradrenaliin)

Katehoolamiinide toime võib nõrgeneda.

Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib võimendada mittedepolariseeriva toimega perifeersete müorelaksantide toimet.

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

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

Kaltsiumisoolad

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

B-blokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada β -blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised 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 oma 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).

Kinzalkomb'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusohtu 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 rasedust 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 vähenemine, 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, soovitatakse neerufunktsiooni ja kolju ultraheli abil kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt ka lõike 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 rasedusturse, rasedushüpertensiooni ega pre-eklampsia raviks, kuna esineb plasmaruumala vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk, millega ei kaasne haiguse leevenemine.

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

Imetamine

Kuna puudub informatsioon telmisartaani 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 rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei soovitata Kinzalkomb'i kasutada. Kinzalkomb'i kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult madaladena.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kinzalkomb võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kinzalkomb'i kasutamisega võivad mõnikord kaasnedada peeringlus või uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kinzalkomb 80 mg/25 mg kõrvaltoimete üldine esinemissagedus ja muster on sarnane Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg-ga. Kõrvaltoimetel ei tehtud kindlaks annusest sõltuvust ning neil ei ilmnunud seost patsiendi soo, vanuse ega rassiga.

Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga sagedamini ($p \leq 0,05$) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Kinzalkomb-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 ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Harv:	Bronhiit, farüingiit, sinuiit
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	Süsteemse erütematoosluupuse ägenemine või aktiveerumine ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia
Harv:	hüperurikeemia, hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt:	ärevus
Harv:	depressioon
Närvisüsteemi häired	
Sage:	pearinglus
Aeg-ajalt:	sünkoop, paresteesia
Harv:	unetus, unehäired
Silma kahjustused	
Harv:	nägemishäire, hägune nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt:	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 ²
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Harv:	Angioödeem (ka letaalse lõppega), erüteem, sügelus, lööve, liighigistamine, urtikaaria
Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused	
Aeg-ajalt:	seljavalu, lihasspasmid, lihasvalu
Harv:	liigesevalu, lihaskrambid, jäsemevalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	erektsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt:	valu rinna piirkonnas
Harv:	gripitaoline sündroom, valu

Uuringud

Aeg-ajalt:	kusihappe kontsentratsiooni tõus veres
Harv:	kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres, maksaensüümide kontsentratsiooni tõus

¹: Põhineb turustamisjärgsel kogemusel

²: Täiendav kirjeldus vt alalõik „Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus”

Täiendav informatsioon kummagi komponendi kohta:

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt kummagi komponendiga registreeritud, võivad olla ka Kinzalkomb'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-kontrollitud 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 atakkide risk.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt:	ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon sh tsüstiit
Harv:	sepsis, sh letaalse lõppega ³

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt:	aneemia
Harv:	eosinofiilia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

THarv:	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:	kõha
Väga harv:	interstitsiaalne kopsuhaigus ³

Seedetrakti häired

Harv:	ebamugavustunne maos
-------	----------------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv:	ekseem, ravimlööve, toksiline nahalööve
-------	---

Lihask-skeleti, sidekoe ja luude kahjustused

Harv: artroos, kõõlusevalu

Neeru- 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 hüdroklorotiasiidiga.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Teadmata: Süljenäärme põletik

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)

Teadmata: Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: Trombotsütopeenia (mõnikord koos 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: Hüpomagneesemia

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 suletud nurgaga 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 nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihaskoe, sidekoe 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

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon / maksa häire

Enamus müügijärgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid seoses telmisartaaniga esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Sepsis

PROFESS uuringus täheldati telmisartaani puhul sepsise esinemissageduse suurenemist, võrreldes platseboga. 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.

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 riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Seoses telmisartaani üleannustamisega inimestel on andmed piiratud. Hüdroklorotiasiidi eemaldumise astet hemodialüüsi abil ei ole kindlaks tehtud.

Sümptomid

Telmisartaani üleannuse 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 hüpovoleemia.

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. Üleannuse ravis võib kasu olla aktiveeritud söe manustamisest. Sageli tuleb kontrollida elektrolüütide- ja kreatiniinitaset seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient lamama panna ning teostada kiiresti soolade ja veremahu asendus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Kinzalkomb 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.

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

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

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme neerutuubulites ning suurendavad naatriumi ja kloriidi ekvivalentsete hulkade eritumist. Hüdroklorotiasiidi diureetilise toime tulemusel väheneb plasmaruumala, suureneb reniini aktiivsus plasmas ning suureneb aldosterooni sekretsioon, mille tagajärjel suureneb kaaliumi- ja bikarbonaatide kadu ning väheneb kaaliumisisaldus 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 minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe, mis oli platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järgselt püsivalt üle 80%.

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

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

Kliiniliste uuringute alusel esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva köha 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 25620-l vähemalt 55-aastaselt patsiendil, kelle anamneesis oli südame isheemiatõbi, insult, transitoorne ajuisheemia (TIA, *transient ischemic attack*), perifeersete arterite haigus või 2. tüüpi suhkurtõbi koos tõendatud lõpporgani kahjustusega (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria), mis on kardiovaskulaarsete juhtude riskipopulatsioon.

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

Telmisartaanil täheldati ramipriiliga sarnast toimet esmase koond-tulemusnäitaja vähendamises, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli telmisartaani ja ramipriili rühmades sarnane, vastavalt 16,7% ja 16,5%. Riskisuhe telmisartaan vs ramipriil oli 1,01 (97,5% CI 0,93...1,10, p (mittehalvumus) = 0,0019 piiiriga 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 ONTARGET uuringusse muidu sarnaste 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 (angioneurootilist turset) 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* (Profülaktika režiim teise ajuinfarkti efektiivseks vältimiseks) (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 ACE-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 ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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, 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 kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkrak-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus $\geq 50\ 000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkrak-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkrak-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\ 000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\ 000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Kinzalkomb'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 hüdroklorotiasiidi 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 umbes 6% ja 160 mg annuse korral umbes 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 Kinzalkomb'i suukaudset annust 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 koeseonduvust. Hüdroklorotiasiid seondub 68% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel farmakoloogiliselt inaktiivseks atsüülglükuroniidiks. Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükuroniid. Pärast ^{14}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 ^{14}C -märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist elimineerus enamus annusest (>97 %) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult

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

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult esialgse ühendina uriiniga. Umbes 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 vanemaealistel inimestel.

Sugu

Telmisartaani kontsentratsioon plasmas on naistel tavaliselt 2...3 korda kõrgem kui meestel. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naistel siiski oluliselt suuremat vastust vererõhu osas ega ortostaatilise hüpotensiooni sagenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Hüdroklorotiasiidi kontsentratsioon plasmas oli naistel tavaliselt kõrgem kui meestel. See ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

Neerukahjustus

Eenaalne 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 hemodialüüsiv. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on hüdroklorotiasiidi eliminatsioon aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kelle esines kreatiniini kliirens oli keskmiselt 90 ml/min, oli hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt aneüüritel 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

Prekliinilisi lisauuringuid fikseeritud kombinatsiooni annusega 80 mg/25 mg ei ole läbi viidud. Prekliinilistes ohutuse uuringutes, kus telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustati normotensiivsetele rottidele ja koertele, ei põhjastanud sellised annused, mis tekitasid plasmas umbes samasugused kontsentratsioonid nagu kliinilise terapeutilise laiuse vahemikus, mingeid täiendavaid leide, võrreldes nendega, mida oli täheldatud kummagi aine manustamisel üksikult. Täheldatud toksikoloogilised leiud ei oma ilmselt mingit tähtsust inimese ravi seisukohast.

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

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

In vitro 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

Laktoosmonohüdraat,
Magneesiumstearaat,
Maisitärklis,
Meglumiin,
Mikrokristalne tselluloos,
Povidoon (K25),
Kollane raudoksiid (E172),
Naatriumhüdroksiid,
Naatriumtärklisglükollaad (tüüp A),
Sorbitool (E420).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblisterpakendid (PA/Al/PVC/Al või PA/PA/Al/PVC/Al). Üks blisterpakend sisaldab 7 või 10 tabletti.

Pakendisuurused:

- Blisterpakend 14, 28, 56 või 98 tabletiga või
- Perforeeritud ühikannuse blisterpakendid 28 x 1 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tablettide hügrokoopse omaduse tõttu tuleb Kinzalkomb'i hoida pitseeritud blistrites. Tablette tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist.

Vahel on täheldatud, et blisterpakendi väliskihit eraldub blistertaskute vahelisest sisekihist. Sellisel juhul ei ole vaja midagi ette võtta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/214/011-015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. aprill 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutav(ad) tootja(d) nimi ja aadress

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada iga kolme aasta järel.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooni lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
98 tabletti
28 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/214/001 14 tabletti
EU/1/02/214/002 28 tabletti
EU/1/02/214/003 28 x 1 tabletti
EU/1/02/214/004 56 tabletti
EU/1/02/214/005 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} {tootekood}
SN: {number} {seerianumber}
NN: {number} {riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Ühikannuse blisterpakend (28 x 1 tabletiga) või mõni teine mitte 7-tabletiga blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooni lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
98 tabletti
28 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/214/006 14 tabletti
EU/1/02/214/007 28 tabletti
EU/1/02/214/008 28 x 1 tabletti
EU/1/02/214/009 56 tabletti
EU/1/02/214/010 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} {tootekood}
SN: {number} {seerianumber}
NN: {number} {riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Ühikannuse blisterpakend (28 x 1 tabletiga) või mõni teine mitte 7-tabletiga blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooni lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
98 tabletti
28 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/214/011 14 tabletti
EU/1/02/214/012 28 tabletti
EU/1/02/214/013 28 x 1 tabletti
EU/1/02/214/014 56 tabletti
EU/1/02/214/015 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} {tootekood}
SN: {number} {seerianumber}
NN: {number} {riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Ühikannuse blisterpakend (28 x 1 tabletiga) või mõni teine mitte 7-tabletiga blisterpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid
Telmisartaan/Hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

Telmisartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist
3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse

Kinzalkomb on toimeaine telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Mõlemad need toimeained aitavad kontrollida teie kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptorite antagonistideks. Angiotensiin II on aine, mida produtseerib inimorganism ja mis põhjustab veresoonte kitsenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaan blokeerib angiotensiin II toime, mistõttu veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.
- Hüdroklorotiasiid kuulub selliste ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiid-diureetikumideks ja mis suurendab uriinieritust, vähendades vererõhku.

Ravimata kõrgvererõhutõbi võib kahjustada mitmes organis veresooni, mis võib vahel põhjustada südameatakki, südame- või neerupuudulikkust, insulti või nägemise kaotust. Enne sellise kahjustuse tekkimist ei ole tavaliselt mingeid kõrge vererõhu sümptomeid. Seega on oluline vererõhku regulaarselt mõõta, veendumaks, kas see on normaalsetes piirides.

Kinzalkomb'i kasutatakse kõrgvererõhutõve (essentsiaalse hüpertensiooni) ravimiseks sellistel täiskasvanutel, kelle vererõhk ei allu ravile ainult telmisartaaniga.

2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist

Ärge võtke Kinzalkomb'i

- kui te olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase (samuti on õigem Kinzalkomb'i kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõiku Rasedus);
- kui teil esinevad rasked maksahäired nagu kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi väljavoolu häired) vms;
- kui te põete rasket maksahaigust;

- kui te põete rasket neeruhaigust;
- kui teie arst on kindlaks teinud, et teie veres on madal kaaliumi või kõrge kaltsiumi tase, mis ei allu ravile.
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülalnimetatud seisunditest käib teie kohta, siis rääkige sellest enne Kinzalkomb'i kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest häiretest või haigustest:

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt dehüdratatsiooni (kehevedeliku suure kaotuse) korral, või soolade puudus diureetikumravi (vett väljutavate tablettide) tagajärjel, soolapiiranguga dieet, kõhulahtisus, oksendamine või hemodialüüs;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte kitsenemus);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis koos mitmete mineraalide tasakaalu häiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka "luupus" või "SLE") – haigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi.
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla teie silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Kinzalkomb'i kasutusele võtmist. Ravita jätmisel võib selle tagajärjeks olla püsiv nägemiskaotus;
- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus. Hüdroklorotiasiidravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mitte-melanoomne nahavähk). Kaitske Kinzalkomb'i võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
 - Aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teavet pealkirja all "Ärge võtke Kinzalkomb'i").
- kui te võtate digoksiini.

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest rääkima oma arstile. Kinzalkomb'i ei soovitata kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit ei tohi võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna sel perioodil võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele (vt lõiku Rasedus).

Hüdroklorotiasiidravi võib põhjustada organismi elektrolüütide tasakaalu häiret. Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häire tüüpilisteks sümptomiteks on suukuivus, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või –krampid, iiveldus, oksendamine, lihasväsimus ja ebaloomulikult suur südame löögisagedus (rohkem kui 100 lööki minutis). Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, siis peate sellest arstile rääkima.

Samuti peate rääkima arstile, kui märkate endal naha suurenenud päikesetundlikkust päikesepõletuse sümptomitega (punetus, sügelus, turse, villide teke), mis tekivad normaalsest kiiremini.

Juhul kui teil teostatakse kirurgiline operatsioon või te saate tuimastit, peate rääkima arstile, et kasutate Kinzalkomb'i.

Kinzalkomb võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei soovitata Kinzalkomb'i kasutada.

Muud ravimid ja Kinzalkomb

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Raviarst võib vajalikuks pidada nende teiste ravimite annuste muutmist või muude ettevaatusabinõude rakendamist. Mõnedel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt Kinzalkomb'iga:

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks
- vere madala kaaliumitasemega (hüpokaleemiaga) seotud ravimid nagu teised diureetikumid („vee väljutajad”), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (nt prednisoloon), AKTH (hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), penitsilliin G naatrium (antibiootikum) ning salitsüülhape ja tema derivaadid
- ravimid, mis võivad tõsta kaaliumi taset veres nagu kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, AKE inhibiitorid, tsüklosporiin (immuunvastust vähendav ravim) teised ravimid nagu naatriumhepariin (vere hüübivust takistav ravim) ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumi taseme muutused veres nagu südame ravimid (nt digoksiin) või südamerütmi reguleerivad ravimid (nt kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool), psüühikahäirete ravimid (nt tioridasin, kloorpromasiin, levomepromasiin) ja muud ravimid nagu teatud antibiootikumid (nt sparfloksatsiin, pentamidiin) või allergiliste reaktsioonide teatud ravimid (nt terfenadiin)
- suhkurtõve ravimid (insuliinid või suukaudsed ravimid nagu metformiin)
- vere rasvataset langetavad ravimid nagu kolestüramiin ja kolestipool
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin
- lihaseid lõõgastavad ravimid nagu tubokurariin
- kaltsiumilisandid ja/või D-vitamiini lisandid
- antikolinergilised ravimid (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete nagu seedetrakti spasmi, kusepõie spasmi, astma, merehaiguse, lihasspasmi, Parkinsoni tõve raviks ja anesteesia abistamisel) nagu atropiin ja biperideen
- amantadiin (ravim, mida kasutatakse Parkinsoni tõve raviks ja ka teatavate viirushaiguse raviks või profülaktikaks) teised kõrgvererõhutõve raviks kasutatavad ravimid, steroidid, valuvaigistid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA]), vähi, podagra ja liigesepõletiku
- kui te võtate AKE inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet pealkirjade all “Ärge võtke Kinzalkomb'i” ning “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”)
- digoksiin.

Kinzalkomb võib tõsta kõrge vererõhu raviks kasutatavate teiste ravimite ja vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeen, amifostiin) vererõhku alandavat toimet. Lisaks võivad madalat vererõhku süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid. Te võite seda tunda pearinglusena püsti tõusmisel. Te peate konsulteerima arstiga, kui tahate korrigeerida teise ravimi annust, mida samaaegselt Kinzalkomb'iga kasutate.

NSAIDide (mittesteroidsete ravimite – nt aspiriini või ibuprofeeni) kasutamine võib vähendada Kinzalkomb'i toimet.

Kinzalkomb koos toidu ja alkoholiga

Te võite Kinzalkombi võtta koos toiduga või ilma. Vältige alkoholi tarvitamist, kuni te ei ole sellest arstiga rääkinud. Alkohol võib teie vererõhku rohkem langetada ja/või suurendada pearingluse või nõrkusetunde riski.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest teatama oma arstile. Tavaliselt soovib arst lõpetada Kinzalkomb'i kasutamise enne rasestumist või niipea kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile Kinzalkomb'i asemel välja mõne muu ravimi. Kinzalkomb'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ning seda ravimit ei tohi võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna kasutatuna pärast 3-ndat raseduskuud võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele.

Imetamine

Teatage oma arstile kui imetate last või kavatsete seda teha. Kinzalkomb'i ei soovitata imetavatele emadele. Kui soovite rinnaga toita, võib arst teile valida muu ravimi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad Kinzalkomb'i võtmise ajal peeringlust või väsimust. Kui te tunnete peeringlust või väsimust, siis ärge autot juhtige ega masinaid käsitsege.

Kinzalkomb sisaldab piimasuhkrut (laktoosi) ja sorbitooli.

Kui teil esineb mõnede suhkrute talumatus, siis konsulteerige enne Kinzalkomb'i kasutamist arstiga.

3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Püüdke võtta tablett iga päev ühel ja samal kellaajal. Kinzalkomb'i võib võtta söögikordadest olenematult. Tabletid tuleb võtta koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga. Oluline on, et võtaksite Kinzalkomb'i iga päev, kuni arst ravi lõpetab.

Maksahaigust põdevatel patsientidel ei tohiks ravimi annus ületada 40 mg/12,5 mg üks kord ööpäevas.

Kui te võtate Kinzalkomb'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire südame töö. Samuti on teateid aeglasest südame tööst, peeringlusest, oksendamisest ja neerufunktsiooni langusest, sh neerupuudulikkusest. Hüdroklorotiasiid-komponendist tingituna võivad esineda ka märkimisväärselt madal vererõhk ja madal kaaliumi tase veres, millest võivad tuleneda iiveldus, unisus ja lihaskrambid ja/või ebaregulaarsed südamelöögid, mis on seotud samaaegselt kasutatavate ravimitega, nagu digitaalis või ravi teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Kinzalkomb tableti võtta

Kui unustasite ravimit võtta, peaksite selle manustama kohe, kui see teile meenub. Kui unustate ühel päeval ravimi võtmata, võtke järgmisel päeval tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla raskekujulised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist:

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima: Sepsis* (sageli nimetatakse “veremürgistus”, mis on raskekujuline infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödem), naha pindmisele kihil villide teke ja irdumine (toksiline epidermaalne nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st) või on teadmata esinemissagedusega (toksiline epidermaalne nekrolüüs), kuid äärmiselt raskekujulised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima koheselt arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Ainult telmisartaaniga on täheldatud sepsise esinemissageduse suurenemist, kuid seda ei saa välistada ka Kinzalkomb'i puhul.

Kinzalkomb'i võimalikud kõrvaltoimed:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
Peapööritus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
kaaliumi kontsentratsiooni langus veres; ärevus; minestamine (sünkoop); kirvendus- ja torkimistunne (paresteesia); pearinglus; südamerütmi kiirenemine (tahhükardia); südamerütmi häired; vererõhu langus; järsk vererõhu langus püsti tõusmisel; õhupuudus (düsnoe); kõhulahtisus; suukuivus; kõhupuhitus; seljavalu; lihasspasmid; lihassvalu; erektsioonihäire (võimetus erektsiooni saavutada või säilitada); valu rinna piirkonnas; kusihaape kontsentratsiooni tõus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
Bronhide põletik (bronhiit); süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, mis võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku); kurguvalu, põskkoopapõletik, kurbusetunne (depressioon); uinumisraskused (insomnia); nägemishäire; hingamisraskus; kõhuvalu; kõhukinnisus; kõhupuhitus (düspepsia); iiveldus (oksendamine); mao limaskesta põletik (gastriit), maksafunktsiooni häire (Jaapani patsientidel esineb see kõrvaltoime suurema tõenäosusega); naha punetus (erütem); allergilised reaktsioonid nagu sügelus või lööve; liigihigistamine; nõgestõbi (urtikaaria); liigesevalu (artralgia) ja jäsemevalu; lihaskrambid; gripitaoline haigus; valu; naatriumi kontsentratsiooni langus, kreatiniini, maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud kummagi koostisosaga eraldi, võivad olla ka Kinzalkomb'i kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud selle ravimi kliinilistes uuringutes.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
Ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), kuseteede infektsioonid, vere punaliblede arvu vähesus (aneemia), kaaliumi taseme tõus veres, südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia), neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus, kõha.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu tõus (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon, ravimlööve), veresuhkru kontsentratsiooni langus (suhkurtõvega patsientidel), mao häire, ekseem (naha kahjustus), liigesehaigus, kõõlusepõletik, hemoglobiini (verevalgu) taseme langus, unisus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):
Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

* See juhtum võis olla juhuslik või on seotud seni tundmata mehhanismiga.

** Kopsukoe progresseeruva armistumise juhte on tuvastatud seoses telmisartaani kasutamisega. Siiski pole teada, kas selle põhjustajaks on telmisartaan.

Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st):
Iiveldus, suur magneesiumisisaldus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st):
Vereliistakute arvu vähenemine, mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski, suur kaltsiumisisaldus veres, peavalu.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st):
Kloriidisisalduse vähenemisest tingitud pH tõus (happe-aluse tasakaalu häired) veres.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata):
süljenäärpõletik; naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); vererakkude arvu – sh puna- ja valgeliblede – vähenemine (või isegi puudumine); rasked allergilised reaktsioonid (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), söögiisu vähenemine või puudumine; rahutus, kerge pearinglus, hägune või kollasevärviline nägemine; nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik äge suletud nurgaga glaukoom või äge müopia); veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit), kõhunäärmpõletik, mao häired; naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi); luupuse-taoline sündroom (seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosluupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast); naha kahjustused nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele, lööve, nahapunetus, villide teke huultele, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus, neerupõletik või neerufunktsiooni kahjustus; glükoos uriinis (glükosuuria), palavik; elektrolüütide tasakaalu häire, kõrge kolesterooli kontsentratsioon veres, vereruumala vähenemine, glükoosisalduse tõus veres, raskendatud vere/uriini glükoosisalduse kontrolli all hoidmine suhkurtõve diagnoosiga patsientidel, või rasva koguse suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Tablettide niiskuse eest kaitsmiseks hoidke ravimit originaalpakendis. Eemaldage oma Kinzalkomb'i tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle võtmist.

Vahel võib blisterpakendi väliskiht eralduda blisterpesadevahelisest sisemisest kihist. Kui see on juhtunud, siis ei ole tarvis midagi ette võtta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kinzalkomb sisaldab

Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalne tselluloos, povidoon, punane raudoksiid (E172), naatriumtärklisglükollaat (tüüp A), meglumiin, naatriumhüdroksiid, magneesiumstearaat ja sorbitool (E420).

Kuidas Kinzalkomb välja näeb ja pakendi sisu

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid on puna-valged ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, millele on graveeritud kood H4.

Kinzalkomb on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti, või ühikannuse blisterpakendites, mis sisaldavad 28 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1 635-56 30 00

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

Telmisartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist
3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse

Kinzalkomb on kahe toimeaine telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Mõlemad need toimeained aitavad kontrollida teie kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptorite antagonistideks. Angiotensiin II on aine, mida produtseerib inimorganism ja mis põhjustab veresoonte kitsenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaan blokeerib angiotensiin II toime, mistõttu veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.
- Hüdroklorotiasiid kuulub selliste ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiid-diureetikumideks ja mis suurendab uriinieritust, vähendades vererõhku.

Ravimata kõrgvererõhutõbi võib kahjustada mitmes organis veresooni, mis võib vahel põhjustada südameatakki, südame- või neerupuudulikkust, insulti või nägemise kaotust. Enne sellise kahjustuse tekkimist ei ole tavaliselt mingeid kõrge vererõhu sümptomeid. Seega on oluline vererõhku regulaarselt mõõta, veendumaks, kas see on normaalsetes piirides.

Kinzalkomb'i kasutatakse kõrgvererõhutõve (essentsiaalse hüpertensiooni) ravimiseks sellistel täiskasvanutel, kelle vererõhk ei allu ravile ainult telmisartaaniga.

2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist

Ärge võtke Kinzalkomb'i

- kui te olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase (samuti on õigem Kinzalkomb'i kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõiku Rasedus);
- kui teil esinevad rasked maksahäired nagu kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi väljavoolu häired) vms;
- kui te põete rasket maksahaigust;

- kui te põete rasket neeruhaigust;
- kui teie arst on kindlaks teinud, et teie veres on madal kaaliumi või kõrge kaltsiumi tase, mis ei allu ravile.
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülalnimetatud seisunditest käib teie kohta, siis rääkige sellest enne Kinzalkomb'i kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest häiretest või haigustest:

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt dehüdratatsiooni (kehevedeliku suure kaotuse) korral, või soolade puudus diureetikumravi (vett väljutavate tablettide) tagajärjel, soolapiiranguga dieet, kõhulahtisus, oksendamine või hemodialüüs;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte kitsenemus);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni taseme tõus vee ja soola peetus organismis koos mitmete mineraalide tasakaalu häiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka "luupus" või "SLE") – haigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi.
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla teie silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Kinzalkomb'i kasutusele võtmist. Ravita jätmisel võib selle tagajärjeks olla püsiv nägemiskaotus;
- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus. Hüdroklorotiasiidravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mitte-melanoomne nahavähk). Kaitske Kinzalkomb'i võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
 - Aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teavet pealkirja all "Ärge võtke Kinzalkomb'i").
- kui te võtate digoksiini.

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest rääkima oma arstile. Kinzalkomb'i ei soovitata kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit ei tohi võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna sel perioodil võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele (vt lõiku Rasedus).

Hüdroklorotiasiidravi võib põhjustada organismi elektrolüütide tasakaalu häiret. Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häire tüüpilisteks sümptomiteks on suukuivus, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või –krampid, iiveldus, oksendamine, lihasväsimus ja ebaloomulikult suur südame löögisagedus (rohkem kui 100 lööki minutis). Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, siis peate sellest arstile rääkima.

Samuti peate rääkima arstile, kui märkate endal naha suurenenud päikesetundlikkust päikesepõletuse sümptomitega (punetus, sügelus, turse, villide teke), mis tekivad normaalsest kiiremini.

Juhul kui teil teostatakse kirurgiline operatsioon või te saate tuimastit, peate rääkima arstile, et kasutate Kinzalkomb'i.

Kinzalkomb võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei soovitata Kinzalkomb'i kasutada.

Muud ravimid ja Kinzalkomb

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Raviarst võib vajalikuks pidada nende teiste ravimite annuste muutmist või muude ettevaatusabinõude rakendamist. Mõnedel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt Kinzalkomb'iga:

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks
- vere madala kaaliumitasemega (hüpokaleemiaga) seotud ravimid nagu teised diureetikumid (vee väljutajad), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (nt prednisoloon), AKTH (hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), penitsilliin G naatrium (antibiootikum) ning salitsüülhape ja tema derivaadid
- ravimid, mis võivad tõsta kaaliumi taset veres nagu kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, AKE inhibiitorid tsüklosporiin (immuunvastust vähendav ravim) teised ravimid nagu naatriumhepariin (vere hüübivust takistav ravim)
- ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumi taseme muutused veres nagu südame ravimid (nt digoksiin) või südamerütmi reguleerivad ravimid (nt kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool), psüühikahäirete ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin) ja muud ravimid nagu teatud antibiootikumid (nt sparfloksatsiin, pentamidiin) või allergiliste reaktsioonide teatud ravimid (nt terfenadiin)
- suhkurtõve ravimid (insuliinid või suukaudsed ravimid nagu metformiin)
- vere rasvataset langetavad ravimid nagu kolestüramiin ja kolestipool
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin
- lihaseid lõõgastavad ravimid nagu tubokurariin
- kaltsiumilisandid ja/või D-vitamiini lisandid
- antikolinergilised ravimid (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete nagu seedetrakti spasmi, kusepõie spasmi, astma, merehaiguse, lihasspasmi, Parkinsoni tõve raviks ja anesteesia abistamisel) nagu atropiin ja biperideen
- amantadiin (ravim, mida kasutatakse Parkinsoni tõve raviks ja ka teatavate viirushaiguse raviks või profülaktikaks) teised kõrgvererõhutõve raviks kasutatavad ravimid, steroidid, valuvaigistid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA]), vähi, podagra ja liigesepõletiku ravimid
- kui te võtate AKE inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet pealkirjade all "Ärge võtke Kinzalkomb'i" ning "Hoiatused ja ettevaatusabinõud")
- digoksiin.

Kinzalkomb võib tõsta kõrge vererõhu raviks kasutatavate teiste ravimite ja vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeen, amifostiin) vererõhku alandavat toimet. Lisaks võivad madalat vererõhku süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid. Te võite seda tunda pearinglusena püsti tõusmisel. Te peate konsulteerima arstiga, kui tahate korrigeerida teise ravimi annust, mida samaaegselt Kinzalkomb'iga kasutate.

NSAIDide (mittesteroidsete ravimite – nt aspiriini või ibuprofeeni) kasutamine võib vähendada Kinzalkomb'i toimet.

Kinzalkomb koos toidu ja alkoholiga

Te võite Kinzalkombi võtta koos toiduga või ilma. Vältige alkoholi tarvitamist, kuni te ei ole sellest arstiga rääkinud. Alkohol võib teie vererõhku rohkem langetada ja/või suurendada pearingluse või nõrkusetunde riski.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest teatama oma arstile. Tavaliselt soovitab arst lõpetada Kinzalkomb'i kasutamise enne rasestumist või niipea kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile Kinzalkomb'i asemel välja mõne muu ravimi. Kinzalkomb'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ning seda ravimit ei tohi võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna kasutatuna pärast 3-ndat raseduskuud võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele.

Imetamine

Teatage oma arstile kui imetate last või kavatsete seda teha. Kinzalkomb'i ei soovitata imetavatele emadele. Kui soovite rinnaga toita, võib arst teile valida muu ravimi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad Kinzalkomb'i võtmise ajal peeringlust või väsimust. Kui te tunnete peeringlust või väsimust, siis ärge autot juhtige ega masinaid käsitsege.

Kinzalkomb sisaldab piimasuhkrut (laktoosi) ja sorbitooli.

Kui teil esineb mõnede suhkrute talumatus, siis konsulteerige enne Kinzalkomb'i kasutamist arstiga.

3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Püüdke võtta tablett iga päev ühel ja samal kellaajal. Kinzalkomb'i võib võtta söögikordadest olenematult. Tabletid tuleb võtta koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga. Oluline on, et võtaksite Kinzalkomb'i iga päev, kuni arst ravi lõpetab.

Maksahaigust põdevatel patsientidel ei tohiks ravimi annus ületada 40 mg/12,5 mg üks kord ööpäevas.

Kui te võtate Kinzalkomb'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire südame töö. Samuti on teateid aeglasest südame tööst, peeringlusest, oksendamisest ja neerufunktsiooni langusest, sh neerupuudulikkusest. Hüdroklorotiasiid-komponendist tingituna võivad esineda ka märkimisväärselt madal vererõhk ja madal kaaliumi tase veres, millest võivad tuleneda iiveldus, unisus ja lihaskrambid ja/või ebaregulaarsed südamelöögid, mis on seotud samaaegselt kasutatavate ravimitega, nagu digitaalsed või ravi teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Kinzalkomb tableti võtta

Kui unustasite ravimit võtta, peaksite selle manustama kohe, kui see teile meenub. Kui unustate ühel päeval ravimi võtmata, võtke järgmisel päeval tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla raskekujulised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist:

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima: Sepsis* (sageli nimetatakse “veremürgistus”, mis on raskekujuline infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödem), naha pindmisel kihil villide teke ja irdumine (toksiline epidermaalne nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st) või on teadmata esinemissagedusega (toksiline epidermaalne nekrolüüs), kuid äärmiselt raskekujulised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima koheselt arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Ainult telmisartaaniga on täheldatud sepsise esinemissageduse suurenemist, kuid seda ei saa välistada ka Kinzalkomb'i puhul.

Kinzalkomb'i võimalikud kõrvaltoimed:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
peapööritus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
kaaliumi kontsentratsiooni langus veres; ärevus; minestamine (sünkoop); kirvendus- ja torkimistunne (paresteesia); pearinglus; südamerütmi kiirenemine (tahhükardia); südamerütmi häired; vererõhu langus; järsk vererõhu langus püsti tõusmisel; õhupuudus (düsnoe); kõhulahtisus; suukuivus; kõhupuhitus; seljavalu; lihasspasmid; lihasvalu; erektsioonihäire (võimetus erektsiooni saavutada või säilitada); valu rinna piirkonnas; kusihaape kontsentratsiooni tõus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
bronhide põletik (bronhiit); süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, mis võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku); kurguvalu, põskkoopapõletik, kurbusetunne (depressioon); uinumisraskused (insomnia); nägemishäire; hingamisraskus; kõhuvalu; kõhukinnisus; kõhupuhitus (düspepsia); iiveldus (oksendamine); mao limaskesta põletik (gastriit), maksafunktsiooni häire (Jaapani patsientidel esineb see kõrvaltoime suurema tõenäosusega); naha punetus (erüteem); allergilised reaktsioonid nagu sügelus või lööve; liigihigistamine; nõgestõbi (urtikaaria); liigesevalu (artralgia) ja jäsemevalu; lihaskrambid; gripitaoline haigus; valu; naatriumi kontsentratsiooni langus, kreatiniini, maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud kummagi koostisosaga eraldi, võivad olla ka Kinzalkomb'i kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud selle ravimi kliinilistes uuringutes.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
Ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), kuseteede infektsioonid, vere punaliblede arvu vähesus (aneemia), kaaliumi taseme tõus veres, südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia), neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus, kõha.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu tõus (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon, ravimlööve), veresuhkru kontsentratsiooni langus (suhkurtõvega patsientidel), mao häire, ekseem (naha kahjustus), liigesehaigus, kõõlusepõletik, hemoglobiini (verevalu) taseme langus, unisus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):
Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

* See juhtum võis olla juhuslik või on seotud seni tundmata mehhanismiga.

** Kopsukoe progresseeruva armistumise juhte on tuvastatud seoses telmisartaani kasutamisega. Siiski pole teada, kas selle põhjustajaks on telmisartaan.

Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st):
Iiveldus, suur magneesiumisisaldus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st):
Vereliistakute arvu vähenemine, mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski, suur kaltsiumisisaldus veres, peavalu.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st):
Kloriidisisalduse vähenemisest tingitud pH tõus (happe-aluse tasakaalu häired) veres.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata):
süljenäärpõletik; naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); vererakkude arvu – sh puna- ja valgeliblede – vähenemine (või isegi puudumine); rasked allergilised reaktsioonid (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), söögiisu vähenemine või puudumine; rahutus, kerge pearinglus, hägune või kollasevärviline nägemine; nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik äge suletud nurgaga glaukoom või äge müoopia); veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit), kõhunäärmpõletik, mao häired; naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi); luupuse-taoline sündroom (seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosluupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast); naha kahjustused nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele, lööve, nahapunetus, villide teke huultele, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus, neerupõletik või neerufunktsiooni kahjustus; glükoos uriinis (glükosuuria), palavik; elektrolüütide tasakaalu häire, kõrge kolesterooli kontsentratsioon veres, vereruumala vähenemine, glükoosisisalduse tõus veres, raskendatud vere/uriini glükoosisisalduse kontrolli all hoidmine suhkurtõve diagnoosiga patsientidel, või rasva koguse suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Tablettide niiskuse eest kaitsmiseks hoidke ravimit originaalpakendis. Eemaldage oma Kinzalkomb'i tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle võtmist.

Vahel võib blisterpakendi väliskiht eralduda blisterpesadevahelisest sisemisest kihist. Kui see on juhtunud, siis ei ole tarvis midagi ette võtta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kinzalkomb sisaldab

Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalne tselluloos, povidoon, punane raudoksiid (E172), naatriumtärklisglükollaat (tüüp A), meglumiin, naatriumhüdroksiid, magneesiumstearaat ja sorbitool (E420).

Kuidas Kinzalkomb välja näeb ja pakendi sisu

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid on puna-valged ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, millele on graveeritud kood H8.

Kinzalkomb on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti, või ühikannuse blisterpakendites, mis sisaldavad 28 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0) 118 206 30 00

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid

Telmisartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist.
3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse

Kinzalkomb on kahe toimeaine telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Mõlemad need toimeained aitavad kontrollida teie kõrget vererõhku.

- Telmisartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptorite antagonistideks. Angiotensiin II on aine, mida produtseerib inimorganism ja mis põhjustab veresoonte kitsenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaan blokeerib angiotensiin II toime, mistõttu veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.
- Hüdroklorotiasiid kuulub selliste ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiid-diureetikumideks ja mis suurendab uriinieritust, vähendades vererõhku.

Ravimata kõrgvererõhutõbi võib kahjustada mitmes organis veresooni, mis võib vahel põhjustada südameatakki, südame- või neerupuudulikkust, insulti või nägemise kaotust. Enne sellise kahjustuse tekkimist ei ole tavaliselt mingeid kõrge vererõhu sümptomeid. Seega on oluline vererõhku regulaarselt mõõta, veendumaks, kas see on normaalsetes piirides.

Kinzalkomb'i kasutatakse kõrgvererõhutõve (essentsiaalse hüpertensiooni) ravimiseks sellistel täiskasvanutel, kellel Kinzalkomb 80/12,5mg ei ole vererõhu langetamiseks piisavalt efektiivne või patsientidel kes on eelnevalt stabiliseeritud telmisartaani ja hüdroklorotiasiidiga eraldi annustades.

2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist

Ärge võtke Kinzalkomb'i

- kui te olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase (samuti on õigem Kinzalkomb'i kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõiku Rasedus);

- kui teil esinevad rasked maksahäired nagu kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi väljavoolu häired) vms;
- kui te põete rasket maksahaigust;
- kui te põete rasket neeruhaigust;
- kui teie arst on kindlaks teinud, et teie veres on madal kaaliumi või kõrge kaltsiumi tase, mis ei allu ravile.
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülalnimetatud seisunditest käib teie kohta, siis rääkige sellest enne Kinzalkomb'i kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest häiretest või haigustest:

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt dehüdratatsiooni (kehevedeliku suure kaotuse) korral, või soolade puudus diureetikumravi (vett väljutavate tablettide) tagajärjel, soolapiiranguga dieet, kõhulahtisus, oksendamine või hemodialüüs;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte kitsenemus);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis koos mitmete mineraalide tasakaalu häiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka "luupus" või "SLE") – haigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi.
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla teie silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Kinzalkomb'i kasutusele võtmist. Ravita jätmisel võib selle tagajärjeks olla püsiv nägemiskaotus;
- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus. Hüdroklorotiasiidravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mitte-melanoomne nahavähk). Kaitske Kinzalkomb'i võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
 - Aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teavet pealkirja all "Ärge võtke Kinzalkomb'i").
- kui te võtate digoksiini.

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest rääkima oma arstile. Kinzalkomb'i ei soovitata kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit ei tohi võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna sel perioodil võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele (vt lõiku Rasedus).

Hüdroklorotiasiidravi võib põhjustada organismi elektrolüütide tasakaalu häiret. Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häire tüüpilisteks sümptomiteks on suukuivus, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või –krambid, iiveldus, oksendamine, lihasväsimus ja ebaloomulikult suur südame

löögisagedus (rohkem kui 100 lööki minutis). Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, siis peate sellest arstile rääkima.

Samuti peate rääkima arstile, kui märkate endal naha suurenenud päikesetundlikkust päikesepõletuse sümptomitega (punetus, sügelus, turse, villide teke), mis tekivad normaalsest kiiremini.

Juhul kui teil teostatakse kirurgiline operatsioon või te saate tuimastit, peate rääkima arstile, et kasutate Kinzalkomb'i.

Kinzalkomb võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei soovitata Kinzalkomb'i kasutada.

Muud ravimid ja Kinzalkomb

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Raviarst võib vajalikuks pidada nende teiste ravimite annuste muutmist või muude ettevaatusabinõude rakendamist. Mõnedel juhtudel peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt Kinzalkomb'iga:

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks
- vere madala kaaliumitasemega (hüpokaleemiaga) seotud ravimid nagu teised diureetikumid („vee väljutajad”), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (nt prednisoloon), AKTH (hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), penitsilliin G naatrium (antibiootikum) ning salitsüülhape ja tema derivaadid
- ravimid, mis võivad tõsta kaaliumi taset veres nagu kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, AKE inhibiitorid tsüklosporiin (immuunvastust vähendav ravim) teised ravimid nagu naatriumhepariin (vere hüübivust takistav ravim)
- ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumi taseme muutused veres nagu südame ravimid (nt digoksiin) või südamerütmi reguleerivad ravimid (nt kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool), psüühikahäirete ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin) ja muud ravimid nagu teatud antibiootikumid (nt sparfloksatsiin, pentamidiin) või allergiliste reaktsioonide teatud ravimid (nt terfenadiin)
- suhkurtõve ravimid (insuliinid või suukaudsed ravimid nagu metformiin)
- vere rasvataset langetavad ravimid nagu kolestüramiin ja kolestipool
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin
- lihaseid lõõgastavad ravimid nagu tubokurariin
- kaltsiumilisandid ja/või D-vitamiini lisandid
- antikolinergilised ravimid (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete nagu seedetrakti spasmi, kusepõie spasmi, astma, merehaiguse, lihasspasmi, Parkinsoni tõve raviks ja anesteesia abistamisel) nagu atropiin ja biperideen
- amantadiin (ravim, mida kasutatakse Parkinsoni tõve raviks ja ka teatavate viirushaiguse raviks või profülaktikaks) teised kõrgvererõhutõve raviks kasutatavad ravimid, steroidid, valuvaigistid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA]), vähi, podagra ja liigesepõletiku ravimid
- kui te võtate AKE inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet pealkirjade all “Ärge võtke Kinzalkomb'i” ning “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”)
- digoksiin.

Kinzalkomb võib tõsta kõrge vererõhu raviks kasutatavate teiste ravimite ja vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeen, amifostiin) vererõhku alandavat toimet. Lisaks võivad madalat vererõhku süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid. Te võite seda tunda pearinglusena püsti tõusmisel. Te peate konsulteerima arstiga, kui tahate korrigeerida teise ravimi annust, mida samaaegselt Kinzalkomb'iga kasutate.

NSAIDide (mittesteroidsete ravimite – nt aspiriini või ibuprofeeni) kasutamine võib vähendada Kinzalkomb'i toimet.

Kinzalkomb koos toidu ja alkoholiga

Te võite Kinzalkombi võtta koos toiduga või ilma. Vältige alkoholi tarvitamist, kuni te ei ole sellest arstiga rääkinud. Alkohol võib teie vererõhku rohkem langetada ja/või suurendada pearingluse või nõrkusetunde riski.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest teatama oma arstile. Tavaliselt soovib arst lõpetada Kinzalkomb'i kasutamise enne rasestumist või niipea kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile Kinzalkomb'i asemel välja mõne muu ravimi. Kinzalkomb'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ning seda ravimit ei tohi võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna kasutatuna pärast 3-ndat raseduskuud võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele.

Imetamine

Teatage oma arstile kui imetate last või kavatsete seda teha. Kinzalkomb'i ei soovitata imetavatele emadele. Kui soovite rinnaga toita, võib arst teile valida muu ravimi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad Kinzalkomb'i võtmise ajal peeringlust või väsimust. Kui te tunnete peeringlust või väsimust, siis ärge autot juhtige ega masinaid käsitsege.

Kinzalkomb sisaldab piimasuhkrut (laktoosi) ja sorbitooli.

Kui teil esineb mõnede suhkrute talumatus, siis konsulteerige enne Kinzalkomb'i kasutamist arstiga.

3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Püüdke võtta tablett iga päev ühel ja samal kellaajal. Kinzalkomb'i võib võtta söögikordadest olenematult. Tabletid tuleb võtta koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga. Oluline on, et võtaksite Kinzalkomb'i iga päev, kuni arst ravi lõpetab.

Maksahaigust põdevatel patsientidel ei tohiks ravimi annus ületada 40 mg/12,5 mg üks kord ööpäevas.

Kui te võtate Kinzalkomb'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire südame töö. Samuti on teateid aeglasest südame tööst, peeringlusest, oksendamisest ja neerufunktsiooni langusest, sh neerupuudulikkusest. Hüdroklorotiasiid-komponendist tingituna võivad esineda ka märkimisväärselt madal vererõhk ja madal kaaliumi tase veres, millest võivad tuleneda iiveldus, unisus ja lihaskrambid ja/või ebaregulaarsed südamelöögid, mis on seotud samaaegselt kasutatavate ravimitega, nagu digitaalsed või ravi teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Kinzalkomb tableti võtta

Kui unustasite ravimit võtta, peaksite selle manustama kohe, kui see teile meenub. Kui unustate ühel päeval ravimi võtmata, võtke järgmisel päeval tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla raskekujulised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist:

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima: Sepsis* (sageli nimetatakse “veremürgistus”, mis on raskekujuline infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem), naha pindmisel kihil villide teke ja irdumine (toksiline epidermaalne nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st) või on teadmata esinemissagedusega (toksiline epidermaalne nekrolüüs), kuid äärmiselt raskekujulised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima koheselt arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Ainult telmisartaaniga on täheldatud sepsise esinemissageduse suurenemist, kuid seda ei saa välistada ka Kinzalkomb'i puhul.

Kinzalkomb'i võimalikud kõrvaltoimed:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
Peapööritus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
Kaaliumi kontsentratsiooni langus veres; ärevus; minestamine (sünkoop); kirvendus- ja torkimistunne (paresteesia); pearinglus; südamerütmi kiirenemine (tahhükardia); südamerütmi häired; vererõhu langus; järsk vererõhu langus püsti tõusmisel; õhupuudus (düsnoe); kõhulahtisus; suukuivus; kõhupuhitus; seljavalu; lihasspasmid; lihasvalu; erektsioonihäire (võimetus erektsiooni saavutada või säilitada); valu rinna piirkonnas; kusihappe kontsentratsiooni tõus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
Bronhide põletik (bronhiit); süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, mis võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku); kurguvalu, põskkoopapõletik, kurbusetunne (depressioon); unumisraskused (insomnia); nägemishäire; hingamisraskus; kõhuvalu; kõhukinnisus; kõhupuhitus (düspepsia); iiveldus (oksendamine); mao limaskesta põletik (gastriit), maksafunktsiooni häire (Jaapani patsientidel esineb see kõrvaltoime suurema tõenäosusega); naha punetus (erüteem); allergilised reaktsioonid nagu sügelus või lööve; liigihigistamine; nõgestõbi (urtikaaria); liigesevalu (artralgia) ja jäsemevalu; lihaskrambid; gripitaoline haigus; valu; naatriumi kontsentratsiooni langus, kreatiniini, maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud kummagi koostisosaga eraldi, võivad olla ka Kinzalkomb'i kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud selle ravimi kliinilistes uuringutes.

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
Ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), kuseteede infektsioonid, vere punaliblede arvu vähesus (aneemia), kaaliumi taseme tõus veres, südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia), neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus, kõha.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu tõus (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon, ravimlööve), veresuhkru kontsentratsiooni langus (suhkurtõvega patsientidel), mao häire, ekseem (naha kahjustus), liigesehaigus, kõõlusepõletik, hemoglobiini (verevalgu) taseme langus, unisus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):
Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

* See juhtum võis olla juhuslik või on seotud seni tundmata mehhanismiga.

** Kopsukoe progresseeruva armistumise juhte on tuvastatud seoses telmisartaani kasutamisega. Siiski pole teada, kas selle põhjustajaks on telmisartaan.

Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st):
Iiveldus, suur magneesiumisisaldus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st):
Vereliistakute arvu vähenemine, mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski, suur kaltsiumisisaldus veres, peavalu.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st):
Kloriidisisalduse vähenemisest tingitud pH tõus (happe-aluse tasakaalu häired) veres.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata):
süljenäärpõletik; naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); vererakkude arvu – sh puna- ja valgeliblede – vähenemine (või isegi puudumine); rasked allergilised reaktsioonid (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), söögiisu vähenemine või puudumine; rahutus, kerge pearinglus, hägune või kollasevärviline nägemine; nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik äge suletud nurgaga glaukoom või äge müopia); veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit), kõhunäärmpõletik, mao häired; naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi); luupuse-taoline sündroom (seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosluupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast); naha kahjustused nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele, lööve, nahapunetus, villide teke huulte, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus, neerupõletik või neerufunktsiooni kahjustus; glükoos uriinis (glükosuuria), palavik; elektrolüütide tasakaalu häire, kõrge kolesterooli kontsentratsioon veres, vereruumala vähenemine, glükoosisalduse tõus veres, raskendatud vere/uriini glükoosisalduse kontrolli all hoidmine suhkurtõve diagnoosiga patsientidel, või rasva koguse suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Tablettide niiskuse eest kaitsmiseks hoidke ravimit originaalpakendis. Eemaldage oma Kinzalkomb'i tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle võtmist.

Vahel võib blisterpakendi väliskiht eralduda blisterpesadevahelisest sisemisest kihist. Kui see on juhtunud, siis ei ole tarvis midagi ette võtta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kinzalkomb sisaldab

Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalne tselluloos, povidoon, kollane raudoksiid (E172), naatriumitärklisglükollaat (tüüp A), meglumiin, naatriumhüdroksiid, magneesiumstearaat ja sorbitool (E420).

Kuidas Kinzalkomb välja näeb ja pakendi sisu

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid on kolla-valged ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, millele on graveeritud kood H9.

Kinzalkomb on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56 või 98 tabletti, või ühikannuse blisterpakendites, mis sisaldavad 28 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266-101-111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0) 118 206 30 00

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.