

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid  
Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid

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

### Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid

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

### Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks 40 mg/12,5 mg tablett sisaldab 57 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 147,04 mg sorbitooli (E420).

Üks 80 mg/12,5 mg tablett sisaldab 114 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 294,08 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

### Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid

Valged kuni peaaegu valged või roosakasvalged ühelt poolt ja roosad marmorjad teiselt poolt, kahekihilised kaksikkumerad ovaalsed tabletid, suurusega 15 mm x 7 mm.

### Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid

Valged kuni peaaegu valged või roosakasvalged ühelt poolt ja roosad marmorjad teiselt poolt, kahekihilised kaksikkumerad ovaalsed tabletid, suurusega 18 mm x 9 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Tolucombi 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

Tolucombi't tuleb manustada patsientidele, kellel vererõhk ei allu telmisartaani monoteraapiale. Enne fikseeritud annustega kombinatsioonile üleminekut soovitatakse kummagi komponendi annust eraldi individuaalselt kohandada. Olenevalt kliinilisest vajadusest võib kaaluda vahetut üleminekut monoteraapialt fikseeritud kombinatsioonile.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei ole piisavalt kontrollitud telmisartaan 40 mg-ga.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg võib manustada üks kord ööpäevas patsientidele, kellel vererõhk ei

ole piisavalt kontrollitud telmisartaan 80 mg-ga.

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

#### *Eakad*

Eakatele patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *Lapsed*

Tolucombi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Tolucombi tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas koos vedelikuga, koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

Tolucombi samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist elimineeritakse sapiga, mistõttu Tolucombi't 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 Tolucombi't kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus Tolucombi kasutamisest

maksakahjustusega patsientidel.

#### Renovaskulaarne hüpertensioon

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

#### Neerukahjustusega või siirdatud neeruga patsiendid

Tolucombi't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.3). Tolucombi'ga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel on Tolucombi kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi-, kreatiini- 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 Tolucombi'i kasutamisel ohustatud sümptomaatilise hüpotensioonist, eriti pärast esimest annust. Enne Tolucombiga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid korrigeerida.

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

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

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

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

#### Primaarne aldosteronism

Nendel haigetel ei saavutata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensiivset efekti ja Tolucombi kasutamine ei ole soovitatav.

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

Sellel haigetegrupil on ravimi määramisel vajalik eriline ettevaatus, analoogselt teiste vasodilataatorite ordineerimisega.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib halvendada glükoositaluvust, kuid suhkurtõvega patsientidel, kes saavad insuliini või diabeedivastast ravi ja telmisartaani, võib esineda hüpopglükeemia. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaaluda vere glükoosisisalduse 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 sisalduse suurenemist, kuid Tolucombi's sisalduva 12,5 mg hüdroklorotiasiidi annuse korral on need toimed minimaalsed või puuduvad. Mõnedel tiasiididega ravitavatel patsientidel võib tekkida hüperurikeemia

või ilmned podagra.

#### Elektrolüütide tasakaalu häire

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

Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häireid (sh hüpokaleemiat, hüponatreemiat ja hüpokloreemilist alkaloosi). Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häire hoiatavateks sümptomiteks on suukuivus, janu, jõuetus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või – krambid, lihasväsimus, hüpotsensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired, nt 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 Tolucombi's sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT1) retseptori antagonistina. Ehkki Tolucombi'iga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurtõbi. Samaaegselt Tolucombi raviga tuleb kaaliumisisaldusega soolasid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

#### - Hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos

Tõendid selle kohta, et Tolucombi vähendaks või väldiks diureetikumist põhjustatud hüponatreemiat, puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ning ei vaja ravi.

#### - Hüperkaltsseemia

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

#### - Hüpomagneseemia

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

#### Laktoos, sorbitool ja naatrium

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

Tolucombi 40 mg/12,5 mg sisaldab 147,04 mg sorbitooli ühes tablettis, mis vastab 5 mg/kg/ööpäevas juhul, kui kehakaal on 29,8 kg. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg sisaldab 294,08 mg sorbitooli ühes tablettis, mis vastab 5 mg/kg/ööpäevas juhul, kui kehakaal on 58,8 kg. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust. 58,8 kg või vähem kaaluvad päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

#### 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 ajuinsulti.

#### Üldised

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

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

#### Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, äge mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmaseks ravimeetmeks on hüdroklorotiasiidi võimalikult kiire ärajätmine. Kui silma siserõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vajadusel kaaluda viivitamatult medikamentoosete või kirurgiliste ravimeetmete rakendamist. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia esinemine 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 soovitava 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).

#### Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Tolucombi kasutamine ära jätta ja määrata asjakohane ravi.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

#### 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 Tolucombi'ga). Liitiumi ja Tolucombi samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis.

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

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

Ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust ja esile kutsuda hüperkaleemiat (nt AKE-inhibiitorid, kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumisisaldusega soolaasendajad, tsüklosporiin või muud ravimid, nt hepariinnaatrium). Kui neid ravimeid tuleb ordneerida koos hüdroklorotiasiidi-telmisartaani kombinatsiooniga, soovitatakse jälgida kaaliumisisaldust vereplasmas. Lähtuvalt kogemustest, mis on saadud teiste reniinangiotensiini süsteemi pärssivate ravimite kasutamisest, võib nimetatud ravimite samaaegne kasutamine tekitada seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

##### Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

Seerumi kaaliumisisaldust ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui Tolucombi't manustatakse samaaegselt ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaalu häired (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid) ja vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) indutseerivate järgmiste ravimitega (sh mõned antiarütmikumid), kuna hüpokaleemia on vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) soodustavaks faktoriks.

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- teised ravimpreparaadid: (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 sisaldust vereplasmas, 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 kombinatsioonraviga AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

### Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ained ja insuliin)

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

### Metformiin

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

### Sapphappeid siduvad vaigud/ kolestipool ja kolestüramiin

Anioonvahetajavaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

### Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA)

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiiddiureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel piiratud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite kasutamise tagajärjel neerufunktsioon jätkuvalt halveneda ning areneda ägedaks neerupuudulikkuseks, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellise kombinatsiooni kasutamisel olla ettevaatlik, eriti eakate patsientidega. Patsientidele tuleb piisavalt vedelikke manustada ning tuleb 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<sub>0-24</sub> ja C<sub>max</sub> 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 kusiha sisalduse suurenemist seerumis, siis võib vajalikuks osutada urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine. Võib tekkida probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamise vajadus. Tiasiidiga koosmanustamine võib tõsta ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

### Kaltsiumisoolad

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

### Beetablokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite 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 nende farmakoloogilistele omadustele võib oletada, et järgmised ravimid potentseerivad kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh telmisartaani hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin. Lisaks võivad alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

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

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

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

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringul. Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seoses hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal – eriti esimesel trimestril – on kogemus piiratud. Loomuuringud on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib aine kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada fetoplasentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegse turse, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüperperfusiooni risk, millega ei kaasne soodsat mõju haiguse kulule.

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

##### Imetamine

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

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima tootmist. Imetamise ajal ei soovitata Tolucombi't kasutada. Tolucombi kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult väikestena.

##### Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil ega hüdroklorotiasiidil mingeid toimeid meeste

ega naiste viljakusele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tolucombi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Tolucombi kasutamisega võivad mõnikord esineda pearinglus või uimasus.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus 1471 patsiendil, kellele manustati kas telmisartaani koos hüdroklorotiasiidiga (835) või ainult telmisartaani (636), täheldati Tolucombi'l 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 ( $p < 0,05$ ) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Tolucombiga ravi ajal võivad avalduda kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad siis, kui kumbagi komponenti üksikult manustada, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on pealkirjade all järjestatud sageduse alusel: väga sage ( $> 1/10$ ); sage ( $> 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $> 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $> 1/10\ 000$  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, sinusiit

##### Immuunsüsteemi häired

Harv: Süsteemse erütematoosluupuse ägenemine või aktiveerumine<sup>1</sup>

##### Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: Hüpokaleemia

Harv: Hüperurikeemia, hüponatreemia

##### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: Ärevus

Harv: Depressioon

##### Närvisüsteemi häired

Sage: Pearinglus

Aeg-ajalt: Süngoop, paresteesia

Harv: Unetus, unehäired

##### Silma kahjustused

Harv: Nägemishäire, hägune nägemine

##### Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: Peapööritus

Südame häired

Aeg-ajalt: Tahhükardia, arütmiaid

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Düspnoe

Harv: Respiratoorne distress-sündroom (sh pneumoniit ja kopsuturse)

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: Kõhulahtisus, suukuivus, meteorism

Harv: Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, oksendamine, gastriit

Maksa- ja sapiteede häired

Harv: Ebanormaalne maksafunktsioon/maksa häire<sup>2</sup>

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: Seljavalu, lihasspasmid, lihasvalu

Harv: Liigesevalu, lihaskrambid, jäsemevalu

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: Ereksiooni häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: Valu rinna piirkonnas

Harv: Gripitaoline sündroom, valu

Uuringud

Aeg-ajalt: Kusi happesuse kontsentratsiooni tõus veres

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

<sup>1</sup>: Põhineb turuletulekujärgsel kogemusel

<sup>2</sup>: Täiendav kirjeldus vt alalõik „Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus“

*Täiendav informatsioon kummagi komponendi kohta*

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

Telmisartaan:

Kõrvaltoimed esinesid ühesuguse sagedusega nii telmisartaani kui platseeboga ravitud patsientidel.

Platseebokontrolliga 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, kellel esines kõrge risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeks.

Infektsioonid ja infestatsioonid

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

Harv: Sepsis, sh letaalse lõppega<sup>2</sup>

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: Aneemia  
Harv: Eosinofiilia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired  
Harv: Ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid

Ainevahetus- ja toitumishäired  
Aeg-ajalt: Hüperkaleemia  
Harv: Hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)

Südame häired  
Aeg-ajalt: Bradükardia

Närvisüsteemi häired:  
Harv: Unisus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired  
Aeg-ajalt: Köha  
Väga harv: Interstitsiaalne kopsuhaigus<sup>3</sup>

Seedetrakti häired  
Harv: Ebamugavustunne maos

Naha ja nahaaluskoe kahjustused  
Harv: Ekseem, ravimlööve, toksiline nahalööve

Lihaste, luustiku ja sidekoe 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

<sup>3</sup>: 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 ainult 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, lüüdi 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, silma soonkesta efusioon, äge müoopia, äge suletudnurga glaukoom

#### Vaskulaarsed häired

Teadmata: Nekrotiseeruv vaskuliit

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)

#### 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

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Teadmata: Nõrkus

#### Neeru- ja kuseteede häired

Teadmata: Interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häire, glükosuuria

#### Üldised haired ja manustamiskoha reaktsioonid

Teadmata: Palavik

#### Uuringud

Teadmata: Triglytseriidide sisalduse suurenemine

#### Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

##### Ebanormaalne maksafunktsioon/maksa häire

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

#### Mitte-melanoomne nahavähk

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) 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 sisalduse suurenemist 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 kreatiniinisaldust seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient lamama panna ning teostada kiiresti soolade ja veremahu asendus.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Tolucombi 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. Tolucombi terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsub esile vererõhu efektiivse ja sujuva vähenemise.

### Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite 1. alatüübi (AT<sub>1</sub>) antagonist. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT<sub>1</sub> retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT<sub>1</sub> retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT<sub>1</sub> retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei ole afiinne teiste retseptorite suhtes, kaasaarvatud AT<sub>2</sub> ja teised vähemtuntud AT-retseptorid. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toimel 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 platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järgselt püsivalt üle 80%.

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

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

Kliiniliste uuringute alusel esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva kõha tunduvalt vähem kui AKE-inhibiitoritega ravitud haigetel.

#### Kardiovaskulaarne preventatsioon

ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in *C*ombination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial, jätkuv telmisartaani monoterapia ja ramipriiliga kombinatsioonravi globaalse tulemusnäitaja uuring) uuringus võrreldi telmisartaani, ramipriili ning telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni toimeid kardiovaskulaarsetele lõpptulemustele 25 620-l vähemalt 55-aastaselt patsiendil, kelle anamneesis oli südame isheemiatõbi, insult, transitoorne ajuisheemia (TIA, *transient ischemic attack*), perifeersete arterite haigus või 2. tüüpi suhkurtõbi koos tõendatud lõpporgani kahjustusega (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria), mis on kardiovaskulaarsete juhtude riskipopulatsioon.

Patsiendid randomiseeriti ühte kolmest järgnevast ravirühmast: telmisartaan 80 mg (n = 8542),

ramipriil 10 mg (n = 8576) või telmisartaani 80 mg ja ramipriili 10 mg kombinatsioon (n = 8502). Seejärel jälgiti neid keskmiselt 4,5 aasta jooksul.

Telmisartaanil täheldati ramipriiliga sarnast toimet esmase koondtulemusnäitaja vähendamises, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli telmisartaani ja ramipriili rühmades sarnane, vastavalt 16,7% ja 16,5%. Riskisuhe telmisartaan vs ramipriil oli 1,01 (97,5% CI 0,93...1,10, p (mittehalvumus) = 0,0019 piiriga 1,13). Üldsuremuse määrd 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 koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduses ei leitud [15,7% telmisartaani rühmas ja 17,0% platseebo rühmas, riskisuhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05; p = 0,22)]. Eelnevalt täpsustatud teisese koondtulemusnäitaja 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 ajuinsult, täheldati telmisartaanravi puhul suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebo puhul – 0,70% vs 0,49% [RR (suhteline risk) 1,43 (95% usaldusintervall 1,00...2,06)]. Letaalse lõppega sepsise juhtumite esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurem (0,33%) kui platseebo puhul (0,16%) [RR 2,07 (95% usaldusintervall 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamiseiga kaasnev suurenenud tuvastatud sepsise esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või see on seotud mõne käesolevalt teadmata mehhanismiga.

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. 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 monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski suurenemise 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 hüdroklorotiasiidid kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidid suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus  $\geq 50\ 000$  mg) kohandatud riskisuhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi ja hüdroklorotiasiidid kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidid kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud riskisuhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ( $\sim 25\ 000$  mg) riskisuhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ( $\sim 100\ 000$  mg) riskisuhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Näib, et tervetel inimestel ei mõjuta hüdroklorotiasiidid ja telmisartaani samaaegne manustamine kummagi toimeaine farmakokineetikat.

#### Imendumine

Telmisartaan: suukaudse annuse korral saabub telmisartaani maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 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 kontsentratsioonikõvera 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.

Hüdroklorotiasiidid: pärast Tolucombi suukaudset annust saavutatakse hüdroklorotiasiidid maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 1,0...3,0 tundi pärast manustamist. Lähtuvalt hüdroklorotiasiidid kumulatiivsest renaalset 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. Hüdroklorotiasiidid seondub 68% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

Telmisartaan: pärast <sup>14</sup>C-märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist elimineerub enamusest (>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. Ligikaudu 60% suukaudsest annusest elimineerub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on ligikaudu 250...300 ml/min.

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

### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Hüdroklorotiasiidi farmakokineetika on lineaarne.

### Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erine alla 65- aastastel ja vanemaealistel inimestel.

### Sugu

Telmisartaani kontsentratsioon vereplasmas 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 (kreatiini 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 kreatiini kliirens oli keskmiselt 90 ml/min, oli hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt aneüümilistel 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 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 suurenemine), reniini aktiivsuse suurenemine plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskesta kahjustus. Maolimaskesta kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse füsioloogilise lahuse lisamisega ja loomade grupiviisilise elamapaigutusega. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Nende leidude põhjuseks peetakse telmisartaani farmakoloogilist aktiivsust.

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

*In vitro* 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**

Hüdroksüpropüütselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Magneesiumstearaat  
Mannitool  
Meglumiin  
Povidoon (K30)  
Punane raudoksiid (E172)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Naatriumhüdroksiid (E524)  
Naatriumstearüülfumaraat  
Sorbitool (E420)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Blisterpakendid (OPA/Al/PVC foolium//Alumiiniumfoolium): 3 aastat

Blisterpakendid (OPA/Al/PE foolium kuivatusainega//Alumiiniumfoolium): 2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Blisterpakendid (OPA/Al/PVC foolium//Alumiiniumfoolium): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tablett karbis.

Blisterpakendid (OPA/Al/PE foolium kuivatusainega//Alumiiniumfoolium): 14 x 1 ja 98 x 1 tablett karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

### Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid

EU/1/13/821/001  
EU/1/13/821/002  
EU/1/13/821/003  
EU/1/13/821/004  
EU/1/13/821/005  
EU/1/13/821/006  
EU/1/13/821/007  
EU/1/13/821/008  
EU/1/13/821/009  
EU/1/13/821/010  
EU/1/13/821/031

### Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid

EU/1/13/821/011  
EU/1/13/821/012  
EU/1/13/821/013  
EU/1/13/821/014  
EU/1/13/821/015  
EU/1/13/821/016  
EU/1/13/821/017  
EU/1/13/821/018  
EU/1/13/821/019  
EU/1/13/821/020  
EU/1/13/821/032

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13 märts 2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8 jaanuar 2018

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab 114 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 294,08 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged kuni kollakasvalged ühelt poolt ja kollased marmorjad teiselt poolt, kahekihilised kaksikkumerad ovaalsed tabletid, suurusega 18 mm x 9 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Tolucombi fikseeritud annuste kombinatsioon (80 mg telmisartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on näidustatud täiskasvanutele, kellel Tolucombi 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

Tolucombi't 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.

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

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

## *Eakad*

Eakatele patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik.

## *Lapsed*

Tolucombi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Tolucombi tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas koos vedelikuga, koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine 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 maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min).
- Raskesti ravile alluv hüpokaleemia, hüperkaltseemia.

Tolucombi samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist elimineeritakse sapiga, mistõttu Tolucombi't 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 Tolucombi't kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus Tolucombi kasutamisest maksakahjustusega patsientidel.

#### Renovaskulaarne hüpertensioon

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

#### Neerukahjustusega või siirdatud neeruga patsiendid

Tolucombi't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.3). Tolucombi'ga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel on Tolucombi 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 Tolucombi'i kasutamisel ohustatud sümptomaatilise hüpotensioonist, eriti pärast esimest annust. Enne Tolucombiga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid korrigeerida.

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

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

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

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

#### Primaarne aldosteronism

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

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

Sellel haigetegrupil on ravimi määramisel vajalik eriline 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 hüپoglükeemia. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaaluda vere glükoosisisalduse 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 sisalduse suurenemist, kuid Tolucombi's sisalduva 12,5 mg hüdroklorotiasiidi annuse korral on need toimed minimaalsed või puuduvad. Mõnedel tiasiididega ravitavatel patsientidel võib tekkida hüperurikeemia või ilmneda podagra.

#### Elektrolüütide tasakaalu häire

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

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

#### - Hüپokaleemia

Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib hüپokaleemia 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 Tolucombi's sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT1) retseptori antagonistina. Ehkki Tolucombi'iga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurtõbi. Samaaegselt Tolucombi raviga tuleb kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolasid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos

Tõendid selle kohta, et Tolucombi vähendaks või väldiks diureetikumist põhjustatud hüponatreemiat, puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ning ei vaja ravi.

- Hüperkaltseemia

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

- Hüpomagneseemia

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

Laktoos, sorbitool ja naatrium

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

Ravim sisaldab 294,08 mg sorbitooli ühes tablettis, mis vastab 5 mg/kg/ööpäevas juhul, kui kehakaal on 58,8 kg. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust. 58,8 kg või vähem kaaluvad päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

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 ajuinsulti.

Üldised

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



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

#### Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on silma soonkesta efusioon koos nägemivälja defektiga, äge mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tavaliselt tüüpiliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmaseks ravimeetmeks on hüdroklorotiasiidi võimalikult kiire äräjätmine. Kui silma siserõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vajadusel kaaluda viivitamatute medikamentoossete või kirurgiliste ravimeetmete rakendamist. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia esinemine 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 patsient 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 hüdroklorotiasidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

#### Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Tolucombi kasutamine ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

### **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 Tolucombi'ga). Liitiumi ja Tolucombi samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis.

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

Kui neid toimeaineid tuleb ordineerida koos hüdroklorotiasiidi-telmisartaani kombinatsiooniga, soovatakse jälgida kaaliumi sisaldust plasmas. Need ravimid võivad suurendada hüdroklorotiasiidi mõju vereplasma kaaliumisisaldusele (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust 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, soovatakse jälgida kaaliumisisaldust vereplasmas. Lähtuvalt kogemustest, mis on saadud teiste reniinangiotensiini süsteemi pärssivate ravimite kasutamisest, võib nimetatud ravimite samaaegne kasutamine tekitada seerumi kaaliumisisalduse suurenemist ja ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

#### Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

Seerumi kaaliumisisaldust ja EKG-d soovatakse perioodiliselt jälgida, kui Tolucombi't manustatakse samaaegselt ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaalu häired (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid) ja vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) indutseerivate järgmiste ravimitega (sh mõned antiarütmikumid), kuna hüpokaleemia on vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) soodustavaks faktoriks.

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- teised ravimpreparaadid: (nt bepridiil, tsiapriid, 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 sisaldust vere plasmas, 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 neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ained ja insuliin)

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

#### Metformiin

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

#### Sapphappeid siduvad vaigud/ kolestipool ja kolestüramiin

Anioonvahetajavaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

#### Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA)

MSPVA-d (st atsetüülalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiiddiureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel piiratud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite kasutamise tagajärjel neerufunktsioon jätkuvalt halveneda ning areneda ägedaks neerupuudulikkuseks, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellise kombinatsiooni kasutamisel olla ettevaatlik, eriti eakate patsientidega. Patsientidele tuleb piisavalt vedelikke

manustada ning tuleb 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 ramiprilaadi  $AUC_{0-24}$  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, sulfiinpüraasoon ja allopurinool)

Kuna hüdroklorotiasiid võib põhjustada kusihappe sisalduse suurenemist seerumis, siis võib vajalikuks osutada urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine. Võib tekkida probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annuse suurendamise vajadus. Tiasiidiga koosmanustamine võib tõsta ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

#### Kaltsiumisoolad

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

#### Beetablokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite 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 nende farmakoloogilistele omadustele võib oletada, et järgmised ravimid potentseerivad kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh telmisartaani hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin. Lisaks võivad alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

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

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

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski suhtes pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist

angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse ajal on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringul. Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seoses hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal – eriti esimesel trimestril – on kogemus piiratud. Loomuuringud on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib aine kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada fetoplatsentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegse turse, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni risk, millega ei kaasne soodsat mõju haiguse kulule.

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

#### Imetamine

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

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei soovitata Tolucombi't kasutada. Tolucombi kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult väikestena.

#### Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tolucombi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Tolucombi kasutamisega võivad mõnikord esineda peeringlus või uimasus.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

## Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga sagedamini ( $p < 0,05$ ) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Tolucombiga ravi ajal võivad avalduda kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad siis, kui kumbagi komponenti üksikult manustada, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on pealkirjade all järjestatud sageduse alusel: väga sage ( $> 1/10$ ); sage ( $> 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $> 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $> 1/10\ 000$  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, sinusiit

### Immuunsüsteemi häired

Harv: Süsteemse erütematoosluupuse ägenemine või aktiveerumine<sup>1</sup>

### Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: Hüpokaleemia

Harv: Hüperurikeemia, hüponatreemia

### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: Ärevus

Harv: Depressioon

### Närvisüsteemi häired

Sage: Pearinglus

Aeg-ajalt: Sünnikoop, paresteesia

Harv: Unetus, unehäired

### Silma kahjustused

Harv: Nägemishäire, hägune nägemine

### Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: Peapööritus

### Südame häired

Aeg-ajalt: Tahhükardia, arütmiaid

### Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon

### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Düspnoe

Harv: Respiratoorne distress-sündroom (sh pneumoniit ja kopsuturse)

### Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: Kõhulahtisus, suukuivus, meteorism

Harv: Kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, oksendamine, gastriit

### Maksa- ja sapiteede häired

Harv: Ebanormaalne maksafunktsioon/maksa häire<sup>2</sup>

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Lihaste, luustiku ka sidekoe kahjustused  
Aeg-ajalt: Seljavalu, lihasspasmid, lihasvalu  
Harv: Liigesevalu, lihaskrambid, jäsemevalu

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired  
Aeg-ajalt: Ereksiooni häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid  
Aeg-ajalt: Valu rinna piirkonnas  
Harv: Gripitaoline sündroom, valu

Uuringud  
Aeg-ajalt: Kusihappe kontsentratsiooni tõus veres  
Harv: Kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus

<sup>1</sup>: Põhineb turuletulekujärgsel kogemusel

<sup>2</sup>: Täiendav kirjeldus vt alalõik „Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus“

*Täiendav informatsioon kummagi komponendi kohta*

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

#### Telmisartaan:

Kõrvaltoimed esinesid ühesuguse sagedusega nii telmisartaani kui platseeboga ravitud patsientidel.

Platseebokontrolliga 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, kellel esines kõrge risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeks.

Infektsioonid ja infestatsioonid  
Aeg-ajalt: Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon sh tsüstiit  
Harv: Sepsis, sh letaalse lõppega<sup>2</sup>

Vere ja lümfisüsteemi häired  
Aeg-ajalt: Aneemia  
Harv: Eosinofiilia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired  
Harv: Ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid

Ainevahetus- ja toitumishäired  
Aeg-ajalt: Hüperkaleemia  
Harv: Hüpotükeemia (diabeediga patsientidel)

Südame häired  
Aeg-ajalt: Bradükardia

Närvisüsteemi häired:  
Harv: Unisus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired  
Aeg-ajalt: Köha  
Väga harv: Interstitsiaalne kopsuhaigus<sup>3</sup>

#### Seedetrakti häired

Harv: Ebamugavustunne maos

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: Ekseem, ravimlööve, toksiline nahalööve

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe 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 hüpovoleemiat, mille tagajärjeks võib olla elektrolüütide tasakaalu häire (vt lõik 4.4).

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

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

Teadmata: Süljenäärme põletik

#### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)

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

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: Trombotsütopeenia (mõnikord koos purpuriga)

Teadmata: Aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, luuüdi puudulikkus, leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos

#### Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Anafülaktilised reaktsioonid, ülitundlikkus

#### Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: Suhkurtõve ebapiisav ravivastus

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: Hüpomagneseemia

Harv: Hüperkaltseemia

Väga harv: Hüpokloreemiline alkaloos

Teadmata: Anoreksia, söögiisu vähenemine, elektrolüütide tasakaalu häire, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüpovoleemia

#### Psühhiaatrilised häired

Teadmata: Rahutus

#### Närvisüsteemi häired

Harv: Peavalu

Teadmata: Uimasus

Silma kahjustused

Teadmata: Kollanägemine, silma soonkesta efusioon, äge müopia, äge suletudnurga glaukoom

Vaskulaarsed häired

Teadmata: Nekrotiseeruv vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)

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

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Teadmata: Nõrkus

Neeru- ja kuseteede häired

Teadmata: Interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häire, glükosuuria

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Teadmata: Palavik

Uuringud

Teadmata: Triglytseriidide sisalduse suurenemine

### Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

#### Ebanormaalne maksafunktsioon/maksa häire

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

#### Mitte-melanoomne nahavähk

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest



kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) 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 sisalduse suurenemist 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 kreatiniinisaldust seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient lamama panna ning teostada kiiresti soolade ja veremahu asendus.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Tolucombi 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. Tolucombi terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsub esile vererõhu efektiivse ja sujuva vähenemise.

### Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite 1. alatüübi (AT<sub>1</sub>) antagonist. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT<sub>1</sub> retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT<sub>1</sub> retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT<sub>1</sub> retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei ole afiinne teiste retseptorite suhtes, kaasaarvatud AT<sub>2</sub> ja teised vähemtuntud AT-retseptorid. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toime suureneb. Telmisartaan vähendab plasma aldosterooni sisaldust. Telmisartaan ei inhibeeri vereplasmas reniini ega 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. Ambulaatorised 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 platseebokontrolliga 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).

Topeltpimedas kontrolliga kliinilises uuringus (efektiivsust hinnati n=687 patsiendil) täheldati 80 mg/12,5 mg kombinatsiooniga ravile mitteallunud patsientidel järk-järgulist vererõhu langust - 2,7/1,6 mmHg (üks kord päevas-SBP/kaks korda päevaS-DBP) - 80 mg/25 mg kombinatsiooni kasutamisel (erinevus kohandatud algväärtuse keskmisest muutusest). Järelejälgimisuuringus 80 mg/25 mg kombinatsiooniga langes vererõhk veelgi (lõplikuks tulemuseks üldine langus 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP)).

Kahe, sarnase, 8-nädalase topeltpimedada platseebokontrolliga kliinilise uuringu ühendanalüüsis vs valsartaan/hüdroklorotiasiidi 160 mg/25 mg (efektiivsust hinnati n=2121 patsiendil) täheldati telmisartaan/hüdroklorotiasiidiga annuse kombinatsioonis 80 mg/25 mg oluliselt suuremat vererõhku langetavat toimet 2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP) (erinevused kohandatud vastavate algväärtuse keskmisest muutusest).

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

Kliiniliste uuringute alusel esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva kõha tunduvalt vähem kui AKE-inhibiitoritega ravitud haigetel.

#### Kardiovaskulaarne preventatsioon

ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*, jätkuv telmisartaani monoterapia 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 koondtulemusnäitaja vähendamises, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli

telmisartaani ja ramipriili rühmades sarnane, vastavalt 16,7% ja 16,5%. Riskisuhe telmisartaan vs ramipriil oli 1,01 (97,5% CI 0,93...1,10, p (mittehalvumus) = 0,0019 piiriga 1,13). Üldsuremuse määär 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 preventsiiooni 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 koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduses ei leitud [15,7% telmisartaani rühmas ja 17,0% platseebo rühmas, riskisuhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05; p = 0,22)]. Eelnevalt täpsustatud teisese koondtulemusnäitaja 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 ajuinsult, täheldati telmisartaanravi puhul suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebo puhul – 0,70% vs 0,49% [RR (suhteline risk) 1,43 (95% usaldusintervall 1,00...2,06)]. Letaalse lõppega sepsise juhtumite esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurem (0,33%) kui platseebo puhul (0,16%) [RR 2,07 (95% usaldusintervall 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamiseiga kaasnev suurenenud tuvastatud sepsise esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või see on seotud mõne käesolevalt teadmata mehhanismiga.

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. 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 monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline

neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski suurenemise 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/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 riskisuhe 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 riskisuhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ( $\sim 25\ 000$  mg) riskisuhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ( $\sim 100\ 000$  mg) riskisuhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

## **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 kontsentratsioonikõvera 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 Tolucombi 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 atsüülglükurooniidiks. Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükurooniid. Pärast  $^{14}\text{C}$ -märgistatud telmisartaani ühekordset annust moodustab glükurooniid ligikaudu 11% mõõdetud radioaktiivsusest plasmas. Tsütokroom P450 isoensüümid ei osale telmisartaani metabolismis. Hüdroklorotiasiid inimesel ei metaboliseeru.

### Eritumine

Telmisartaan: pärast  $^{14}\text{C}$ -märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist elimineerub enamusest (>97 %) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on totaalne plasmakliirens >1 500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on >20 tunni.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult esialgse ühendina uriiniga. Ligikaudu 60% suukaudsest annusest elimineerub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on ligikaudu 250...300 ml/min. Hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg on 10...15 tundi.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Hüdroklorotiasiidi farmakokineetika on lineaarne.

### Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erine alla 65- aastastel ja vanemaealistel inimestel.

### Sugu

Telmisartaani kontsentratsioon vereplasmas 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 aneüümisel 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 kombinatsiooniga annuses 80 mg/25 mg ei ole läbi viidud.

Varasemates 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 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 suurenemine), reniini aktiivsuse suurenemine plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroopia/hüperplaasia ja maolimaskesta kahjustus. Maolimaskesta kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse füsioloogilise lahuse lisamisega ja loomade grupiviisilise elamapaigutusega. Koertel täheldati

neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Nende leidude põhjuseks peetakse telmisartaani farmakoloogilist aktiivsust.

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

*In vitro* 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**

Hüdroksüpropüütselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Magneesiumstearaat  
Mannitool  
Meglumiin  
Povidoon (K30)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Naatriumhüdroksiid (E524)  
Naatriumstearüülfumaraat  
Sorbitool (E420)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Blistripakendid (OPA/Al/PVC foolium//Alumiiniumfoolium): 3 aastat

Blistripakendid (OPA/Al/PE foolium kuivatusainega//Alumiiniumfoolium): 2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Blistripakendid (OPA/Al/PVC foolium//Alumiiniumfoolium): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tablett karbis.

Blistripakendid (OPA/Al/PE folium kuivatusainega//Alumiiniumfoolium): 14 x 1 ja 98 x 1 tablett karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/821/021  
EU/1/13/821/022  
EU/1/13/821/023  
EU/1/13/821/024  
EU/1/13/821/025  
EU/1/13/821/026  
EU/1/13/821/027  
EU/1/13/821/028  
EU/1/13/821/029  
EU/1/13/821/030  
EU/1/13/821/033

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13 märts 2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8 jaanuar 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi 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 vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

KRKA-POLSKA Sp. Z. o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa  
Poola

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **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:

- Euroopa Ravimiameti 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.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, tuleb need esitada samal ajal.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada vastavalt CHMP-ga (inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee) kokkulepitud tähtjal.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid  
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

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

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett.

Blister (OPA/Al/PVC foolium//Alumiiniumfoolium):

14 x 1 tablett  
28 x 1 tablett  
30 x 1 tablett  
56 x 1 tablett  
60 x 1 tablett  
84 x 1 tablett  
90 x 1 tablett  
98 x 1 tablett  
100 x 1 tablett

Blister (OPA/Al/PE foolium kuivatusainega//Alumiiniumfoolium):

14 x 1 tablett  
98 x 1 tablett

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/821/001  
EU/1/13/821/002  
EU/1/13/821/003  
EU/1/13/821/004  
EU/1/13/821/005  
EU/1/13/821/006  
EU/1/13/821/007  
EU/1/13/821/008  
EU/1/13/821/009  
EU/1/13/821/010  
EU/1/13/821/031

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid  
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ainult 7 tabletti sisaldavatel blisteritel

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid  
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

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

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett.

Blister (OPA/Al/PVC foolium//Alumiiniumfoolium):

14 x 1 tablett  
28 x 1 tablett  
30 x 1 tablett  
56 x 1 tablett  
60 x 1 tablett  
84 x 1 tablett  
90 x 1 tablett  
98 x 1 tablett  
100 x 1 tablett

Blister (OPA/Al/PE foolium kuivatusainega//Alumiiniumfoolium):

14 x 1 tablett  
98 x 1 tablett

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/821/011  
EU/1/13/821/012  
EU/1/13/821/013  
EU/1/13/821/014  
EU/1/13/821/015  
EU/1/13/821/016  
EU/1/13/821/017  
EU/1/13/821/018  
EU/1/13/821/019  
EU/1/13/821/020  
EU/1/13/821/032

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid  
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ainult 7 tabletti sisaldavatel blisteritel

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletid  
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

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

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett.

Blister (OPA/Al/PVC foolium//Alumiiniumfoolium):

14 x 1 tablett  
28 x 1 tablett  
30 x 1 tablett  
56 x 1 tablett  
60 x 1 tablett  
84 x 1 tablett  
90 x 1 tablett  
98 x 1 tablett  
100 x 1 tablett

Blister (OPA/Al/PE foolium kuivatusainega//Alumiiniumfoolium):

14 x 1 tablett  
98 x 1 tablett

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/821/021  
EU/1/13/821/022  
EU/1/13/821/023  
EU/1/13/821/024  
EU/1/13/821/025  
EU/1/13/821/026  
EU/1/13/821/027  
EU/1/13/821/028  
EU/1/13/821/029  
EU/1/13/821/030  
EU/1/13/821/033

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Tolucombi 80 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletid  
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ainult 7 tabletti sisaldavatel blisteritel

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid**

**Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid**

**Tolucombi 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 Tolucombi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tolucombi võtmist
3. Kuidas Tolucombi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tolucombi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## **1. Mis ravim on Tolucombi ja milleks seda kasutatakse**

Tolucombi 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 ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaan blokeerib angiotensiin II toime, mistõttu veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.
- Hüdroklorotiasiid kuulub selliste ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks, mis suurendades uriinieritust alandavad 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.

**Tolucombi't (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) kasutatakse** kõrgvererõhutõve (essentsiaalse hüpertensiooni) ravimiseks sellistel täiskasvanutel, kelle vererõhk ei allu ravile ainuüksi telmisartaaniga.

**Tolucombi't (80 mg/25 mg) kasutatakse** kõrgvererõhutõve (essentsiaalne hüpertensioon) ravimiseks sellistel täiskasvanutel, kellel Tolucombi 80 mg/12,5 mg ei ole vererõhu langetamiseks piisavalt efektiivne või patsientidel, kelle vererõhk on eelnevalt stabiliseeritud telmisartaani ja hüdroklorotiasiidiga eraldi annustades.

## **2. Mida on vaja teada enne Tolucombi võtmist**

### **Tolucombi't ei tohi võtta**

- kui olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes;

- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on õigem Tolucombi kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõiku Rasedus);
- kui teil esinevad rasked maksahäired näiteks kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi väljavoolu häired) või muu raske maksahaigus;
- 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 sisaldus, 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 Tolucombi võtmist oma arstile või apteekrile.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt dehüdratsiooni (organismist vedeliku 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 sisalduse suurenemine (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 silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või silma siserõhu suurenemise sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Tolucombi kasutusele võtmist. Ravita jätmisel võib selle tagajärjeks olla püsiv nägemiskahjustus;
- 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 Tolucombi võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Tolucombi võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole,

Enne Tolucombi võtmist pidage nõu oma arstiga kui te võtate:

- digoksiini;
- mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
  - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid;
  - aliskireen.

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest rääkima oma arstile. Tolucombi't 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 Tolucombi't.

Tolucombi võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Tolucombi't ei tohi võtta”.

### **Lapsed ja noorukid**

Lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei soovitata Tolucombi't kasutada.

### **Muud ravimid ja Tolucombi**

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 Tolucombi'ga:

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks.
- vere madala kaaliumisisaldusega (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 salitsüülhappe 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) ja 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 tiordasiin, 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 spasmide, kusepõie spasmide, astma, merehaiguse, lihasspasmide, 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, kortikosteroidid, valuvaigistid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA]), vähi, podagra ja liigesepõletiku ravimid.
- kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Tolucombi't ei tohi võtta ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).
- digoksiin.

Tolucombi 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 Tolucombi'ga kasutate.

MSPVAde (mittesteroidsed põletikuvastased ained – nt aspiriin või ibuprofeen) kasutamine võib vähendada Tolucombi toimet.

### **Tolucombi koos toidu ja alkoholiga**

Te võite Tolucombi't 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 Tolucombi kasutamise enne rasestumist või niipea kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile Tolucombi asemel välja mõne muu ravimi. Tolucombi't 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. Tolucombi'i ei soovitata imetavatele emadele. Kui soovite rinnaga toita, võib arst teile valida muu ravimi.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Mõned inimesed tunnevad Tolucombi võtmise ajal pearinglust või väsimust. Kui te tunnete pearinglust või väsimust, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

### **Tolucombi sisaldab laktoosi, sorbitooli ja naatriumi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg sisaldab 147,04 mg sorbitooli ühes tablettis, mis vastab 5 mg/kg/ööpäevas juhul, kui kehakaal on 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg ja Tolucombi 80 mg/25 mg sisaldavad 294,08 mg sorbitooli ühes tablettis, mis vastab 5 mg/kg/ööpäevas juhul, kui kehakaal on 58,8 kg.

58,8 kg või vähem kaaluvad patsiendid peavad arvesse võtma, et sorbitool on fruktoosi allikas ning kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### **3. Kuidas Tolucombi't 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. Tolucombi't võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb võtta koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga. Oluline on, et võtaksite Tolucombi't 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 Tolucombi't rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire südametöö. Samuti on teateid aeglasest südametööst, pearinglusest, 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 Tolucombi't võtta**

Kui unustasite ravimit võtta, peaksite selle manustama kohe, kui see teile meenub. Kui unustate ühel päeval ravimit võtta, 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 Tolucombi puhul.

#### **Tolucombi võimalikud kõrvaltoimed:**

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st):

Pearinglus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st):

Kaaliumi kontsentratsiooni langus veres; ärevus; minestamine (sünkoop); kirvendus- ja torkimistunne (paresteesia); keerlemistunne (vertiigo); südamerütmi kiirenemine (tahhükardia); südamerütmi häired; vererõhu langus; järsk vererõhu langus püsti tõusmisel; õhupuudus (düspnoe); kõhulahtisus; suukuivus; kõhupuhitus; seljavalu; lihasspasmid; lihasvalu; erektsioonihäire (võimetus erektsiooni saavutada või säilitada); valu rinnaku piirkonnas; kusihaape kontsentratsiooni tõus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):

Bronhide põletik (bronhiit); süsteemne erütematoosne luupus (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, 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 toimeainega koostisosaga eraldi, võivad olla ka Tolucombi 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, köha.

#### **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), vere suhkrusisalduse langus (suhkurtõvega patsientidel), mao häire, ekseem (naha kahjustus), liigesehaigus, kõõlusepõletik, hemoglobiini (verevalgu) taseme langus, unisus.

#### **Väga harvad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 kasutajal 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, äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

#### **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 (silma soonkesta vedeliku kogunemise (silma soonkesta efusioon), ägeda suletudnurga glaukoomi või ägeda müoopia võimalikud sümptomid); veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit), kõhunäärpõletik, 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 erütemi 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 teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Tolucombi't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Tolucombi sisaldab**

- Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid.  
Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.  
Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.  
Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on hüdroksüpropüültselluloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, mannitool, meglumiin, povidoon (K30), punane raudoksiid (E172) – ainult 40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg tablettides, koloidne veevaba ränidioksiid, naatriumhüdroksiid (E524), naatriumstearüülfumaraat, sorbitool (E420) ja kollane raudoksiid (E172) – ainult 80 mg/25 mg tablettides. Vt lõik 2 „Tolucombi sisaldab laktoosi, sorbitooli ja naatriumi“.

### **Kuidas Tolucombi välja näeb ja pakendi sisu**

40 mg/12,5 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged või roosakasvalged ühelt poolt ja roosad marmorjad teiselt poolt, kahekihilised kaksikkumerad ovaalsed tabletid, suurusega 15 mm x 7 mm.  
80 mg/12,5 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged või roosakasvalged ühelt poolt ja roosad marmorjad teiselt poolt, kahekihilised kaksikkumerad ovaalsed tabletid, suurusega 18 mm x 9 mm.  
80 mg/25 mg tabletid: valged kuni kollakasvalged ühelt poolt ja kollased marmorjad teiselt poolt, kahekihilised kaksikkumerad ovaalsed tabletid, suurusega 18 mm x 9 mm.

Blisterpakendid (OPA/Al/PVC foolium//Alumiiniumfoolium): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tablett karbis.

Blisterpakendid (OPA/Al/PE folium kuivatusainega//Alumiiniumfoolium): 14 x 1 ja 98 x 1 tablett karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

### **Tootjad**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto  
Slovenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa  
Poola

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

**България**

KPKA България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto



Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Infoleht on viimati uuendatud**

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