

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

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

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 112 mg laktoosmonohüdraati, mis on võrdne 107 mg veevaba laktoosiga.

Üks tablett sisaldab 169 mg sorbitooli (E420).

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 112 mg laktoosmonohüdraati, mis on võrdne 107 mg veevaba laktoosiga.

Üks tablett sisaldab 338 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

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

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

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

Eakad

Annustamine eakatele patsientidele ei erine üldisest annustamisest.

Neerukahjustus

Kogemused kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidega on vähesed, kuid neerudega seotud kõrvaltoimeid ei ole tekkinud ja annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Neerufunktsiooni soovitatakse ravi ajal perioodiliselt kontrollida (vt lõik 4.4). Hüdroklorotiasiidisisalduse tõttu on fikseeritud annustega kombinatsioon raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Telmisartaani ei saa organismist hemofiltratsiooni abil eemaldada ja see ei ole dialüüsitav.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral tuleb Kinzalkomb'i manustada ettevaatusega. Telmisartaani puhul ei tohi ravimi annus olla suurem kui 40 mg üks kord ööpäevas. Fikseeritud annustega kombinatsioon on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume ettevaatlikult kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kinzalkomb'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Kinzalkomb'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

Kinzalkomb'i tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas, need tuleb alla neelata tervelt koos vedelikuga. Kinzalkomb'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Enne ravimi käsitsemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Tablettide hügrokoopsete omaduste tõttu tuleb Kinzalkombi'i hoida pitseeritud blistrites. Tabletid tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

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

Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist eritub sapiga, mistõttu telmisartaani/HCTZ-d 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 telmisartaani/HCTZ-d kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus telmisartaani/HCTZ kasutamisest maksapuudulikkusega patsientidel.

Renovaskulaarne hüpertensioon

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

Neerukahjustusega või siirdatud neeruga patsiendid

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

Telmisartaani ei saa organismist hemofiltratsiooni abil eemaldada ja see ei ole dialüüsitav.

Vedeliku- ja/või naatriumivaegusega patsiendid

Tugeva diureetilise ravi, keedusoola tarvitamise märgatava piirangu või kõhulahtisuse või oksendamise tõttu vedeliku- ja/või naatriumivaegusega patsientidel võib esineda sümptomaatilist hüpotensiooni, eriti pärast esimest annust. Enne Kinzalkomb'iga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid, eriti vedeliku- ja/või naatriumivaegus, korrigeerida.

HCTZ kasutamisel on täheldatud üksikuid hüponatreemia juhte, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorienteeritus, apaatia).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite 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 blokaatoreid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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

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

Primaarne aldosteronism

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

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

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

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

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

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

Elektrolüütiline tasakaalu häire

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

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

- Hüpokaleemia

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

- Hüperkaleemia

Vastupidiselt võib tekkida ka hüperkaleemia, kuna ravimis sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT₁) retseptorite blokaatorina. Ehkki telmisartaani/HCTZ-ga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurdiabeet. Samaaegselt telmisartaani/HCTZ raviga tuleb kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolasid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüpokloreemiline alkaloos

Kloriididefitsiit on tavaliselt kergekujuline ning ei vaja ravi.

- Hüperkaltseemia

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

- Hüpomagneeseemia

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

Etnilised erinevused

On täheldatud, et sarnaselt kõigile teistele angiotensiin II retseptori blokaatoritele on ka telmisartaan ilmselt vererõhku alandava toime osas musta nahavärvusega patsientidel vähem efektiivne.

Võimalikuks põhjuseks võib olla madala reniinitaseme suurem esinemissagedus mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis.

Isheemiline südamehaigus

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

Üldised

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

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

Silma soonkesta efusioon, äge müopia ja suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, äge mööduv müopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tüüpiliselt 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 koheste medikamentsoosete või kirurgiliste ravimeetmete rakendamist. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia anamneesis.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral HCTZ-ga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla HCTZ fotosensibiliseeriv toime (vt lõik 4.8).

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

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 Kinzalkomb ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid

kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb telmisartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Sorbitool

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid sisaldavad 169 mg sorbitooli ühes tablettis.

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid sisaldavad 338 mg sorbitooli ühes tablettis. Päriliku fruktoositalumatusesega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud vereseerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse mööduvat tõusu. Harva on seda täheldatud ka angiotensiin II retseptorite blokaatoritega (sh telmisartaani/HCTZ-ga). Liitiumi ja telmisartaani/HCTZ-ga 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 ravimeid tuleb ordineerida koos HCTZ-telmisartaani kombinatsiooniga, soovitatakse jälgida kaaliumi taset plasmas. Need ravimid võivad suurendada HCTZ mõju plasma kaaliumitasemele (vt lõik 4.4).

Jodeeritud kontrastained

Diureetikumide põhjustatud dehüdratsiooni korral suureneb neerufunktsiooni ägeda puudulikkuse risk, eriti jodeeritud kontrastainete suurte annuste kasutamise korral. Enne jodeeritud kontrastainete kasutamist on vajalik rehüdratsioon.

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

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

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaalu häire

Seerumi kaaliumitaset ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui telmisartaani/HCTZ-d manustatakse samaaegselt ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaaluhäired (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid) ja vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) indutseerivate järgmiste ravimitega (sh mõned antiarütmikumid), kuna hüpokaleemia on vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) soodustavaks faktoriks.

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud: (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin IV, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, vinkamiin IV).

Südameglükosiidid

Tiasiidide poolt esile kutsutud hüpokaleemia või hüpomagneeseemia soodustab digitaalisest põhjustatud arütmiate teket (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel tuvastati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni keskmiste väärtuste tõusud, vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaanravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel jälgige digoksiini plasmataset, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Telmisartaan võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ained ja insuliin)

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

Metformiin

Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult: esineb võimalikust HCTZ-ga seotud funktsionaalsest neerupuudulikkusest põhjustatud piimhappeatsidoosi oht.

Sapphappeid siduvad vaigud/kolestipool ja kolestüramiin

Anioonvahetajavaigud takistavad HCTZ imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVR-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVR-d) võivad vähendada tiasiid-diureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori blokaatorite antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel piiratud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori blokaatorite ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite kasutamise tagajärjel neerufunktsioon jätkuvalt halveneda ning areneda ägedaks neerupuudulikkuseks, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellise kombinatsiooni kasutamisel olla ettevaatlik, eriti eakate patsientidega. Patsientidele tuleb piisavalt vedelikke manustada ning tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi algust ning seejärel perioodiliselt.

Ühes uuringus oli telmisartaani ja ramipriili samaaegse manustamise tulemuseks kuni 2,5-kordne ramipriili ja ramipriilaadi AUC₀₋₂₄ ja C_{max} suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada.

Katehhoolamiinid (nt noradrenaliin)

Katehhoolamiinide toime võib nõrgeneda.

Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

HCTZ võib võimendada mittedepolariseeriva toimega perifeersete müorelaksantide toimet.

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

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

Kaltsiumisoolad

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

B-blokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada β -blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised ained (nt atropiin, biperideen) vähendavad seedetrakti motoorikat ja aeglustavad mao tühjenemist, mistõttu võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust.

Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete ohtu.

Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusohu suhtes pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole piisavalt veenev. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori blokaatoritega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori blokaatoritega 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 blokaatoritega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, 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 blokaatorite kasutamine, soovitatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida. Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori blokaatoreid, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Seoses HCTZ kasutamisega raseduse ajal – eriti esimesel trimestril – on kogemus piiratud. Loomuuringud on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. HCTZ farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib aine kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada

feto-platsentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia.

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

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

Imetamine

Kuna puudub informatsioon telmisartaani/HCTZ kasutamise kohta imetamise ajal ei soovitata telmisartaani/HCTZ-d kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutuseprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei soovitata telmisartaani/HCTZ-d kasutada. Telmisartaani/HCTZ kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult madalatena.

Fertiilsus

Fikseeritud annustega kombinatsiooni ega üksikute komponentidega ei ole inimestel fertiilsusuuringuid tehtud.

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil ega HCTZ-l mingeid toimeid meeste ega naiste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kinzalkomb võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Antihüpertensiivse raviga, nt telmisartaani/HCTZ kasutamisega, võivad mõnikord kaasneda pearinglus, sünnikoop või peapööritus.

Nende kõrvaltoimete esinemise korral peavad patsiendid hoiduma potentsiaalselt ohtlikest tegevustest, nt autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus 1471 patsiendil, kellele manustati kas telmisartaani koos HCTZ-ga (835) või ainult telmisartaani (636), täheldati telmisartaanil/HCTZ-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 HCTZ kombinatsiooniga sagedamini ($p \leq 0,05$) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Telmisartaani/HCTZ-ga ravi ajal võivad avalduda kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad siis, kui kumbagi komponenti üksikult manustada, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes. Iga üksiku komponendi puhul varem teatatud kõrvaltoimed võivad tekkida ka Kinzalkomb'i kasutamisel, isegi kui neid selle ravimi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Kõrvaltoimed on pealkirjade all järjestatud sageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete (MedDRA) tabel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Kinzalkomb	Telmisartaan ^a	Hüdroklorotiasiid
Infektsioonid ja infestatsioonid	sepsis, sh letaalse lõppega		harv ²	
	bronhiit	harv		
	farüingiit	harv		
	sinusiit	harv		
	ülemiste hingamisteede infektsioon		aeg-ajalt	
	kuseteede infektsioon		aeg-ajalt	
	tsüstiit		aeg-ajalt	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)	mittemelanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk- kartsinoom)			teadmata ²
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia		aeg-ajalt	
	eosinofiilia		harv	
	trombotsütopeenia		harv	harv
	trombotsütopeeni- line purpur			harv
	aplastiline aneemia			teadmata
	hemolüütiline aneemia			väga harv
	luuüdi puudulikkus			väga harv
	leukopeenia			väga harv
	agranulotsütoos			väga harv
Immuunsüsteemi häired	anafülaktiline reaktsioon		harv	
	ülitundlikkus		harv	väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaleemia	aeg-ajalt		väga sage
	hüperurikeemia	harv		sage
	hüponatreemia	harv	harv	sage
	hüperkaleemia		aeg-ajalt	
	hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)		harv	
	hüpomagneesium			sage
	hüperkaltseemia			harv
	hüpokloreemiline alkaloos			väga harv

	söögiisu vähenemine			sage
	hüperlipideemia			väga sage
	hüperglükeemia			harv
	ebapiisav ravivastus diabeedi korral			harv
Psühhiaatrilised häired	ärevus	aeg-ajalt	harv	
	depressioon	harv	aeg-ajalt	harv
	unetus	harv	aeg-ajalt	
	unehäired	harv		harv
Närvisüsteemi häired	pearinglus	sage		harv
	sünkoop	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	paresteesia	aeg-ajalt		harv
	unisus		harv	
	peavalu			harv
Silma kahjustused	nägemishäire	harv	harv	harv
	hägune nägemine	harv		
	äge suletudnurga glaukoom			teadmata
	soonkesta efusioon			teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	peapööritus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
Südame häired	tahhükardia	aeg-ajalt	harv	
	arütmiaid	aeg-ajalt		harv
	bradükardia		aeg-ajalt	
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	ortostaatiline hüpotensioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	sage
	nekrotiseeruv vaskuliit			väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düsnoe	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	respiratoorne distress	harv		väga harv
	pneumoniit	harv		väga harv
	kopsuturse	harv		väga harv
	köha		aeg-ajalt	
	interstitsiaalne kopsuhaigus		väga harv ^{1, 2}	
	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)			väga harv
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	sage
	suukuivus	aeg-ajalt	harv	
	meteorism	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	kõhuvalu	harv	aeg-ajalt	
	kõhukinnisus	harv		harv
	düspepsia	harv	aeg-ajalt	
	oksendamine	harv	aeg-ajalt	sage
	gastriit	harv		

	ebamugavustunne maos		harv	harv
	iiveldus			sage
	pankreatiit			väga harv
Maksa- ja sapiteede häired	ebanormaalne maksafunktsioon/m aksahäire	harv ²	harv ²	
	ikterus			harv
	kolestaas			harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	angioödeem (sh letaalse lõppega)	harv	harv	
	erüteem	harv	harv	
	sügelus	harv	aeg-ajalt	
	lööve	harv	aeg-ajalt	sage
	liighigistamine	harv	aeg-ajalt	
	urtikaaria	harv	harv	aeg-ajalt
	ekseem		harv	
	ravimlööve		harv	
	toksiline nahalööve		harv	
	luupusetaoline sündroom			väga harv
	fotosensibilisatsioonireaktsioonid			harv
	epidermise toksiline nekrolüüs			väga harv
	multiformne erüteem			teadmata
Lihaste, luustiku, side- ja luukoe kahjustused	seljavalu	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	lihasekrampid (krampid jalgades)	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
	lihasevalu	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	liigesevalu	harv	harv	
	jäsemevalu (jalavalu)	harv	harv	
	kõõlusevalu (kõõlusepõletikule sarnanevad sümptomid)		harv	
	süsteemne erütematoosne luupus	harv ¹		väga harv
Neerude ja kuseteede häired	neerukahjustus		aeg-ajalt	teadmata
	äge neerupuudulikkus		aeg-ajalt	aeg-ajalt
	glükosuuria			harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	erektsoonihäire	aeg-ajalt		sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu rinna piirkonnas	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	gripitaoline haigus	harv	harv	

	valu	harv		
	asteenia (nõrkus)		aeg-ajalt	teadmata
	palavik			teadmata
Uuringud	kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres	aeg-ajalt	harv	
	kreatiniini kontsentratsiooni suurenemine veres	harv	aeg-ajalt	
	kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres	harv	harv	
	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	harv	harv	
	hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemine		harv	

¹ Põhineb turuletulekujärgsel kogemusel.

² Lisateave vt allolevad lõigud.

^a 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. Eespool loetletud kõrvaltoimed on kogutud kõigist kliinilistest uuringutest, mis hõlmasid patsiente, keda raviti hüpertensiooni tõttu telmisartaaniga, või vähemalt 50-aastaseid patsiente, kel esines kardiovaskulaarsete atakkide suur tekkerisk.

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon / maksahäire

Enamus müügi järgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksahäire juhtumeid seoses telmisartaaniga esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Sepsis

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turuletulekujärgselt on ajaliselt seoses telmisartaani kasutamisega täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid. Selle põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

Mitte-melanoomne nahavähk

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

Soole angioödeem

Pärast angiotensiini II retseptori antagonistide kasutamist on teatatud soole angioödeemi juhtudest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Sümptomid

Telmisartaani üleannuse kõige silmapaistvamateks nähtudeks on olnud hüpotensioon ja tahhükardia. Samuti on esinenud bradükardiat, pearinglust, oksendamist, kreatiniini kontsentratsiooni tõusu seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. HCTZ 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 hemofiltratsiooni abil eemaldada ja see ei ole dialüüsitav. Patsienti tuleb tähelepanelikult jälgida ning rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Ravi sõltub manustamisest möödunud ajast ja sümptomite raskusest. Soovitavateks meetmeteks on oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannuse ravis võib kasu olla aktiveeritud söe manustamisest. Sageli tuleb kontrollida elektrolüütide- ja kreatiniinitaset seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient lamama panna ning teostada kiiresti soolade ja veremahu asendust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA07

Kinzalkomb on angiotensiin II retseptori blokaator telmisartaani ja tiasiiddiureetikum hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Nende komponentide kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime ning see vähendab vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent üksi. Kinzalkomb'i terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsus esile vererõhu efektiivse ja sujuva vähenemise.

Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite 1. alatüübi (AT₁) blokaator. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT₁ retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei ole afiinne teiste retseptorite suhtes, kaasaarvatud AT₂ ja teised vähemtuntud AT-retseptorid. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toimele suureneb. Telmisartaan vähendab plasma aldosterooni sisaldust. Telmisartaan ei inhibeeri vereplasmas reniini ega blokeeri ioonkanaleid. 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. HCTZ 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. HCTZ manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub umbes 4 tunni pärast, kusjuures toime püsib ligikaudu 6...12 tundi.

Farmakodünaamilised toimed

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi

Pärast telmisartaani esimese annuse manustamist ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Maksimaalne vererõhku langetav toime saabub tavaliselt 4...8 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja püsib pikaajalise ravi jooksul. Ambulatoorsed vererõhu mõõtmise tulemused näitavad, et telmisartaani vererõhku langetav toime püsib pärast annustamist muutumatuna 24 tundi, kaasaarvatud viimased 4 tundi enne uut annustamist. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe, mis oli platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järgselt püsivalt üle 80%.

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

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

Kahte antihüpertensiivset ravi otseselt võrdlevate kliiniliste uuringute alusel esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva kõha tunduvalt vähem kui AKE-inhibiitoritega ravitud haigetel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kardiovaskulaarne preventatsioon

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

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

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

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

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid ONTARGET uuringusse muidu sarnaste kaasamiskriteeriumitega telmisartaanile 80 mg (n = 2954) või platseebole (n = 2972), mida mõlemat anti lisaks standardravile. Jälgimine kestis keskmiselt 4 aastat ja 8 kuud. Statistiliselt olulist erinevust esmase koond-tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne

müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduses ei leitud [15,7% telmisartaani rühmas ja 17,0% platseebo rühmas, riskisuhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05; $p = 0,22$)]. Eelnevalt täpsustatud teisese koond-tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult, leidis kinnitust telmisartaani kasu platseeboga võrreldes [0,87 (95% CI 0,76...1,00, $p = 0,048$)]. Kasu kardiovaskulaarse suremuse osas ei leidnud kinnitust (riskisuhe 1,03; 95% CI 0,85...1,24).

Köha ja angioödeemi (angioneurootilist turset) täheldati telmisartaaniga ravitud patsientidel harvemini kui ramipriiliga ravitud patsientidel, samas kui hüpotensiooni registreeriti telmisartaani puhul sagedamini.

Telmisartaani ja ramipriili kombineerimine ei lisanud täiendavat kasu, võrreldes ainult ramipriili või telmisartaaniga. Kardiovaskulaarne suremus ja üldsuresus olid kombinatsiooni puhul arvuliselt kõrgemad. Lisaks esines kombinatsiooni harus tunduvalt kõrgem hüperkaleemia, neerupuudulikkuse, hüpotensiooni ja süngoobi esinemissagedus. Seetõttu ei soovitata telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni sel populatsioonil kasutada.

Uuringus *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes* (Profülaktika režiim teise ajuinfarkti efektiivseks vältimiseks) (PROFESS), milles osalesid vähemalt 50-aastased patsiendid, kel oli hiljuti esinenud ajuinfarkt, täheldati telmisartaanravi puhul suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebo puhul – 0,70% vs 0,49% [RR (suhteline risk) 1,43 (95% usaldusintervall 1,00...2,06)]. Letaalse lõppega sepsise juhtumite esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurem (0,33%) kui platseebo puhul (0,16%) [RR 2,07 (95% usaldusintervall 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamisega kaasnev suurenenud tuvastatud sepsise esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või see on seotud mõne käesolevalt teadmata mehhanismiga.

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. Täpsema teabe saamiseks vt eespool pealkirja all "Kardiovaskulaarne preventatsioon".

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid 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 blokaatoriga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajalisel ravil HCTZ-ga väheneb kardiovaskulaarne haigestumus ja suremus.

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

Mitte-melanoomne nahavähk

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

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Kinzalkomb'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Näib, et tervetel inimestel ei mõjusta HCTZ ja telmisartaani samaaegne manustamine kummagi toimeaine farmakokineetikat.

Imendumine

Telmisartaan: suukaudse annuse korral saabub telmisartaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Telmisartaani annuste 40 mg ja 160 mg absoluutne biosaadavus oli vastavalt 42% ja 58%.

Telmisartaani koosmanustamine toiduga vähendab veidi ravimi biosaadavust ning plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) väheneb 40 mg annuse korral umbes 6% ja 160 mg annuse korral umbes 19%. Kolm tundi pärast manustamist on plasmakontsentratsioonid samasugused, olenemata sellest, kas ravimit manustati koos toiduga või ilma. AUC vähene alanemine ei vähenda eeldatavasti ravimi terapeutilist efektiivsust. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiid: pärast fikseeritud annustega kombinatsiooni suukaudset annust saavutatakse HCTZ maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 1,0...3,0 tundi pärast manustamist. Lähtuvalt HCTZ kumulatiivsest renaalsest eritumisest on aine biosaadavus umbes 60%.

Jaotumine

Telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega ($> 99,5\%$), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Keskmine püsiv jaotusruumala on ligikaudu 500 l, mis näitab täiendavat koeseonduvust.

Hüdroklorotiasiid seondub 64% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Telmisartaan: Pärast ^{14}C -märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist eritus enamusest ($> 97\%$) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid

koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on totaalne plasmakliirens > 1500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on > 20 tunni.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult esialgse ühendina uriiniga. Umbes 60% suukaudsest annusest eritub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on umbes 250...300 ml/min. Hüdroklorotiasiidi eritumise 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. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiidi farmakokineetika on lineaarne.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erine eakatel ja noorematel patsientidel.

Sugu

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

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega, dialüüsi saavatel patsientidel täheldati väiksemat kontsentratsiooni plasmas. Neerupuudulikkusega uuritavatel seondub telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega ja seda ei saa dialüüsiga eemaldada. Eritumise poolväärtusaeg nendel patsientidel ei muutunud. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on HCTZ eritumine aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli keskmiselt 90 ml/min, oli HCTZ eritumise poolväärtusaeg pikenenud. Funktsionaalselt aneфриlistel patsientidel on eritumise poolväärtusaeg umbes 34 tundi.

Maksakahjustus

Farmakokineetilised uuringud näitasid maksakahjustusega patsientidel ravimi absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Eritumise poolväärtusaeg nendel patsientidel ei muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes ohutuse uuringutes, kus telmisartaani ja HCTZ 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 blokaatoritega teostatud prekliinilistest uuringutest, olid: vere punaliblede parameetrite vähenemine (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), neerude hemodünaamika muutused (vere ureaalämmastiku ja kreatiniini sisalduse tõus), reniini aktiivsuse tõus plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskesta kahjustus. Maolimaskesta kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse füsioloogilise lahuse lisamisega ja loomade grupiviisilise elamapaigutusega. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Nende leidude põhjuseks peetakse telmisartaani farmakoloogilist aktiivsust. Telmisartaani toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele ei täheldatud.

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. HCTZ uuringud on mõnedes eksperimentaalsetes mudelites andnud ebakindlaid tõendeid genotoksilise ja kantserogeense toime kohta Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendi suurused:

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

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

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 99 mg laktoosmonohüdraati, mis on võrdne 94 mg veevaba laktoosiga.

Üks tablett sisaldab 338 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

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

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

Eakad

Annustamine eakatele patsientidele ei erine üldisest annustamisest.

Neerukahjustus

Kogemused kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidega on vähesed, kuid neerudega seotud kõrvaltoimeid ei ole tekkinud ja annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Neerufunktsiooni soovitatakse ravi ajal perioodiliselt kontrollida (vt lõik 4.4). Hüdroklorotiasiidisisalduse tõttu on fikseeritud annustega kombinatsioon raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Telmisartaani ei saa organismist hemofiltratsiooni abil eemaldada ja see ei ole dialüüsiv.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral tuleb Kinzalkomb'i manustada ettevaatusega. Telmisartaani puhul ei tohi ravimi annus olla suurem kui 40 mg üks kord ööpäevas. Fikseeritud annustega kombinatsioon on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiiddiureetikume ettevaatlikult kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kinzalkomb'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Kinzalkomb'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

Kinzalkomb'i tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas, need tuleb alla neelata tervelt koos vedelikuga. Kinzalkomb'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Enne ravimi käsitsemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Tablettide hügrokoopsete omaduste tõttu tuleb Kinzalkombi'i hoida pitseeritud blistrites. Tabletid tuleb blistrist välja võtta vahetult enne manustamist (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

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

Telmisartaani/HCTZ samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

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

Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist eritub sapiga, mistõttu telmisartaani/HCTZ-d 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 telmisartaani/HCTZ-d kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni kahjustusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu väikesed muutused võivad neil esile kutsuda maksakooma. Seni puudub kliiniline kogemus telmisartaani/HCTZ kasutamisest maksapuudulikkusega patsientidel.

Renovaskulaarne hüpertensioon

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

Neerukahjustusega või siirdatud neeruga patsiendid

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

Telmisartaani ei saa organismist hemofiltratsiooni abil eemaldada ja see ei ole dialüüsitav.

Vedeliku- ja/või naatriumivaegusega patsiendid

Tugeva diureetilise ravi, keedusoola tarvitamise märgatava piirangu või kõhulahtisuse või oksendamise tõttu vedeliku- ja/või naatriumivaegusega patsientidel võib esineda sümptomaatilist hüpotensiooni, eriti pärast esimest annust. Enne Kinzalkomb'iga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid, eriti vedeliku- ja/või naatriumivaegus, korrigeerida.

HCTZ kasutamisel on täheldatud üksikuid hüponatreemia juhte, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorienteeritus, apaatia).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite 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 blokaatoreid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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

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

Primaarne aldosteronism

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

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

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

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

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

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

Elektrolüütiline tasakaalu häire

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

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

- Hüpokaleemia

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

- Hüperkaleemia

Vastupidiselt võib tekkida ka hüperkaleemia, kuna ravimis sisalduv telmisartaan toimib angiotensiin II (AT₁) retseptorite blokaatorina. Ehkki telmisartaani/HCTZ-ga ei ole dokumenteeritud kliiniliselt märkimisväärset hüperkaleemiat, on hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks neerupuudulikkus ja/või südamepuudulikkus ja suhkurdiabeet. Samaaegselt telmisartaani/HCTZ raviga tuleb kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumisisaldusega toidulisandeid või kaaliumisisaldusega soolasid kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.5).

- Hüpokloreemiline alkaloos

Kloriididefitsiit on tavaliselt kergekujuline ning ei vaja ravi.

- Hüperkaltsemia

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

- Hüpomagneesium

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

Etnilised erinevused

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

Isheemiline südamehaigus

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

Üldised

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

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

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 tüüpiliselt 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 koheste medikamentoose või kirurgiliste ravimeetmete rakendamist. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia anamneesis.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral HCTZ-ga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla HCTZ fotosensibiliseeriv toime (vt lõik 4.8).

HCTZ-d võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovutama 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 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 Kinzalkomb ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb telmisartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Sorbitool

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid sisaldavad 338 mg sorbitooli ühes tableti. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud vereseerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse mööduvat tõusu. Harva on seda täheldatud ka angiotensiin II retseptorite blokaatoritega (sh telmisartaani/HCTZ-ga). Liitiumi ja telmisartaani/HCTZ-ga 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 ravimeid tuleb ordineerida koos HCTZ-telmisartaani kombinatsiooniga, soovitatakse jälgida kaaliumi taset plasmas. Need ravimid võivad suurendada HCTZ mõju plasma kaaliumitasemele (vt lõik 4.4).

Jodeeritud kontrastained

Diureetikumide põhjustatud dehüdratsiooni korral suureneb neerufunktsiooni ägeda puudulikkuse risk, eriti jodeeritud kontrastainete suurte annuste kasutamise korral. Enne jodeeritud kontrastainete kasutamist on vajalik rehidratsioon.

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

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

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaalu häire

Seerumi kaaliumitaset ja EKG-d soovitatakse perioodiliselt jälgida, kui telmisartaani/HCTZ-d manustatakse samaaegselt ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumi tasakaaluhäired (nt südameglükosiidid, antiarütmikumid) ja vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) indutseerivate järgmiste ravimitega (sh mõned antiarütmikumid), kuna hüpokaleemia on vatsakeste tahhükardiat (*torsade de pointes*'i) soodustavaks faktoriks.

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud: (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin IV, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, vinkamiin IV).

Südameglükosiidid

Tiasiidide poolt esile kutsutud hüpokaleemia või hüpomagneemia soodustab digitaalsest põhjustatud arütmiate teket (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel tuvastati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni keskmiste väärtuste tõusud, vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaanravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel jälgige digoksiini plasmataset, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Telmisartaan võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ained ja insuliin)

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

Metformiin

Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult: esineb võimalikust HCTZ-ga seotud funktsionaalsest neerupuudulikkusest põhjustatud piimhappeatsidoosi oht.

Sapphappeid siduvad vaigud/kolestipool ja kolestüramiin

Anioonvahetajavaigud takistavad HCTZ imendumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

MSPVR-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVR-d) võivad vähendada tiasiid-diureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori blokaatorite antihüpertensiivseid toimeid. Mõnel piiratud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või vähenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegse angiotensiin II retseptori blokaatorite ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite kasutamise tagajärjel neerufunktsioon jätkuvalt halveneda ning areneda ägedaks neerupuudulikkuseks, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellise kombinatsiooni kasutamisel olla ettevaatlik, eriti eakate patsientidega. Patsientidele tuleb piisavalt vedelikke manustada ning tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi algust ning seejärel perioodiliselt.

Ühes uuringus oli telmisartaani ja ramipriili samaaegse manustamise tulemuseks kuni 2,5-kordne ramipriili ja ramipriilaadi AUC₀₋₂₄ ja C_{max} suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada.

Katehhoolamiinid (nt noradrenaliin)

Katehhoolamiinide toime võib nõrgeneda.

Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

HCTZ võib võimendada mittedepolariseeriva toimega perifeersete müorelaksantide toimet.

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

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

Kaltsiumisoolad

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

B-blokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada β-blokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised ained (nt atropiin, biperideen) vähendavad seedetrakti motoorikat ja aeglustavad mao tühjenemist, mistõttu võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust.

Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete ohtu.

Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Telmisartaani/HCTZ kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusohu suhtes pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole piisavalt veenev. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori blokaatoritega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori blokaatoritega peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutuseprofiil raseduse ajal on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori blokaatoritega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, 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 blokaatorite kasutamine, soovitatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida.

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

Seoses HCTZ kasutamisega raseduse ajal – eriti esimesel trimestril – on kogemus piiratud. Loomuuringud on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. HCTZ farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib aine kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada feto-platsentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia.

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

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

Imetamine

Kuna puudub informatsioon telmisartaani/HCTZ kasutamise kohta imetamise ajal ei soovitata telmisartaani/HCTZ-d kasutada, vaid eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille ohutuseprofiil imetamise perioodil on paremini tõestatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmisel.

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei soovitata telmisartaani/HCTZ-d kasutada. Telmisartaani/HCTZ kasutamisel imetamise ajal tuleb hoida annused võimalikult madalatena.

Fertiilsus

Fikseeritud annustega kombinatsiooni ega üksikute komponentidega ei ole inimestel fertiilsusuuringuid tehtud.

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil ega HCTZ-l mingeid toimeid meeste ega naiste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kinzalkomb võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Antihüpertensiivse raviga, nt telmisartaani/HCTZ kasutamisega, võivad mõnikord kaasned peeringlus, sünnikoop või peapööritus.

Nende kõrvaltoimete esinemise korral peavad patsiendid hoiduma potentsiaalselt ohtlikest tegevustest, nt autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja HCTZ kombinatsiooniga sagedamini ($p \leq 0,05$) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Telmisartaani/HCTZ-ga ravi ajal võivad avalduda kõrvaltoimed, mis teadaolevalt esinevad siis, kui kumbagi komponenti üksikult manustada, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes. Iga üksiku komponendi puhul varem teatatud kõrvaltoimed võivad tekkida ka Kinzalkomb'i kasutamisel, isegi kui neid selle ravimi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Kõrvaltoimed on pealkirjade all järjestatud sageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Platseebokrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete (MedDRA) tabel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Kinzalkomb	Telmisartaan ^a	Hüdroklorotiasiid
Infektsioonid ja infestatsioonid	sepsis, sh letaalse lõppega		harv ²	
	bronhiit	harv		
	farüingiit	harv		
	sinusiit	harv		
	ülemiste hingamisteede infektsioon		aeg-ajalt	
	kuseteede infektsioon		aeg-ajalt	
	tsüstiit		aeg-ajalt	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	mittemelanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk- kartsinoom)			teadmata ²
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia		aeg-ajalt	
	eosinofiilia		harv	
	trombotsütopeenia		harv	harv
	trombotsütopeeni- line purpur			harv
	aplastiline aneemia			teadmata
	hemolüütiline aneemia			väga harv
	luuüdi puudulikkus			väga harv
	leukopeenia			väga harv
	agranulotsütoos			väga harv
Immuunsüsteemi häired	anafülaktiline reaktsioon		harv	
	ülitundlikkus		harv	väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaleemia	aeg-ajalt		väga sage
	hüperurikeemia	harv		sage
	hüponatreemia	harv	harv	sage
	hüperkaleemia		aeg-ajalt	
	hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)		harv	
	hüpomagneseemia			sage
	hüperkaltseemia			harv
	hüpokloreemiline alkaloos			väga harv
	söögiisu vähenemine			sage
	hüperlipideemia			väga sage
	hüperglükeemia			harv

	ebapiisav ravivastus diabeedi korral			harv
Psühhiaatrilised häired	ärevus	aeg-ajalt	harv	
	depressioon	harv	aeg-ajalt	harv
	unetus	harv	aeg-ajalt	
	unehäired	harv		harv
Närvisüsteemi häired	pearinglus	sage		harv
	sünkoop	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	paresteesia	aeg-ajalt		harv
	unisus		harv	
	peavalu			harv
Silma kahjustused	nägemishäire	harv	harv	harv
	hägune nägemine	harv		
	äge suletudnurga glaukoom			teadmata
	soonkesta efusioon			teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	peapööritus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
Südame häired	tahhükardia	aeg-ajalt	harv	
	arütmia	aeg-ajalt		harv
	bradükardia		aeg-ajalt	
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	ortostaatiline hüpotensioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	sage
	nekrotiseeruv vaskuliit			väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	respiratoorne distress	harv		väga harv
	pneumoniit	harv		väga harv
	kopsuturse	harv		väga harv
	köha		aeg-ajalt	
	interstitsiaalne kopsuhaigus		väga harv ^{1, 2}	
	ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)			väga harv
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	sage
	suukuivus	aeg-ajalt	harv	
	meteorism	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	kõhuvalu	harv	aeg-ajalt	
	kõhukinnisus	harv		harv
	düspepsia	harv	aeg-ajalt	
	oksendamine	harv	aeg-ajalt	sage
	gastriit	harv		
	ebamugavustunne maos		harv	harv
	iiveldus			sage
	pankreatiit			väga harv

Maksa- ja sapiteede häired	ebanormaalne maksafunktsioon/m aksahäire	harv ²	harv ²	
	ikterus			harv
	kolestaas			harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	angioödeem (sh letaalse lõppega)	harv	harv	
	erüteem	harv	harv	
	sügelus	harv	aeg-ajalt	
	lööve	harv	aeg-ajalt	sage
	liighigistamine	harv	aeg-ajalt	
	urtikaaria	harv	harv	aeg-ajalt
	ekseem		harv	
	ravimlööve		harv	
	toksiline nahalööve		harv	
	luupusetaoline sündroom			väga harv
	fotosensibilisatsioonireaktsioonid			harv
	epidermise toksiline nekrolüüs			väga harv
	multiformne erüteem			teadmata
Lihaste, luustiku, side- ja luukoe kahjustused	seljavalu	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	lihasekrampid (krampid jalgades)	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
	lihasevalu	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	liigesevalu	harv	harv	
	jäsemevalu (jalavalu)	harv	harv	
	kõõlusevalu (kõõlusepõletikule sarnanevad sümptomid)		harv	
	süsteemne erütematoosne luupus	harv ¹		väga harv
Neerude ja kuseteede häired	neerukahjustus		aeg-ajalt	teadmata
	äge neerupuudulikkus		aeg-ajalt	aeg-ajalt
	glükosuuria			harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	erektsioonihäire	aeg-ajalt		sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu rinna piirkonnas	aeg-ajalt	aeg-ajalt	
	gripitaoline haigus	harv	harv	
	valu	harv		
	asteenia (nõrkus)		aeg-ajalt	teadmata
	palavik			teadmata

Uuringud	kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres	aeg-ajalt	harv	
	kreatiniini kontsentratsiooni suurenemine veres	harv	aeg-ajalt	
	kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres	harv	harv	
	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	harv	harv	
	hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemine		harv	

¹ Põhineb turuletulekujärgsel kogemusel.

² Lisateave vt allolevad lõigud.

^a 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. Eespool loetletud kõrvaltoimed on kogutud kõigist kliinilistest uuringutest, mis hõlmasid patsiente, keda raviti hüpertensiooni tõttu telmisartaaniga, või vähemalt 50-aastaseid patsiente, kel esines kardiovaskulaarsete atakkide suur tekkerisk.

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Ebanormaalne maksafunktsioon / maksahäire

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

Sepsis

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turuletulekujärgselt on ajaliselt seoses telmisartaani kasutamisega täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid. Selle põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

Mitte-melanoomne nahavähk

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

Soole angioödeem

Pärast angiotensiini II retseptori antagonistide kasutamist on teatatud soole angioödeemi juhtudest (vt lõik 4.4).

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 (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Sümptomid

Telmisartaani üleannuse kõige silmapaistvamateks nähtudeks on olnud hüpotensioon ja tahhükardia. Samuti on esinenud bradükardiat, pearinglust, oksendamist, kreatiniini kontsentratsiooni tõusu seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. HCTZ 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 hemofiltratsiooni abil eemaldada ja see ei ole dialüüsitav. Patsienti tuleb tähelepanelikult jälgida ning rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Ravi sõltub manustamisest möödunud ajast ja sümptomite raskusest. Soovitavateks meetmeteks on oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannuse ravis võib kasu olla aktiveeritud söe manustamisest. Sageli tuleb kontrollida elektrolüütide- ja kreatiniinitaset seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient lamama panna ning teostada kiiresti soolade ja veremahu asendus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA07

Kinzalkomb on angiotensiin II retseptori blokaator telmisartaani ja tiasiiddiureetikum hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Nende komponentide kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime ning see vähendab vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent üksi.

Kinzalkomb'i terapeutiliste annuste manustamine üks kord ööpäevas kutsub esile vererõhu efektiivse ja sujuva vähenemise.

Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite 1. alatüübi (AT₁) blokaator. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT₁ retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei ole afiinne teiste retseptorite suhtes, kaasaarvatud AT₂ ja teised vähemtuntud AT-retseptorid. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toimel suureneb. Telmisartaan vähendab plasma aldosterooni sisaldust. Telmisartaan ei inhibeeri vereplasmas reniini ega blokeeri ioonkanaleid. 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. HCTZ 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. HCTZ manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub umbes 4 tunni pärast, kusjuures toime püsib ligikaudu 6...12 tundi.

Farmakodünaamilised toimed

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi

Pärast telmisartaani esimese annuse manustamist ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Maksimaalne vererõhku langetav toime saabub tavaliselt 4...8 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja püsib pikaajalise ravi jooksul.

Ambulatoorsed vererõhu mõõtmise tulemused näitavad, et telmisartaani vererõhku langetav toime püsib pärast annustamist muutumatuna 24 tundi, kaasaarvatud viimased 4 tundi enne uut annustamist. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe, mis oli platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järgselt püsivalt üle 80%.

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

Topeltpimedas kontrollrühmaga kliinilises uuringus (efektiivsust hinnati $n = 687$ patsiendil) täheldati 80 mg / 12,5 mg kombinatsiooniga ravivastust mittesaavutanud patsientidel 80 mg / 25 mg kombinatsiooni kasutamisel järkjärgulist vererõhu langust 2,7/1,6 mm Hg (süstoolne/diastoolne, kohandatud keskmine muutus võrreldes uuringueelsega) võrreldes nendega, kes jätkasid ravi 80 mg / 12,5 mg kombinatsiooniga. Järelkontrolliuuringus 80 mg / 25 mg kombinatsiooniga langes vererõhk veelgi (lõplik vererõhu langus oli 11,5/9,9 mm Hg (süstoolne/diastoolne)).

Kahe sarnase kaheksanädalase topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilise uuringu koondanalüüsis (efektiivsust hinnati $n = 2121$ patsiendil) täheldati telmisartaani/hüdroklorotiasiidi 80 mg / 25 mg kombinatsiooniga oluliselt suuremat vererõhu langust 2,2/1,2 mm Hg (süstoolne/diastoolne, kohandatud keskmine muutus võrreldes uuringueelsega) võrreldes valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160 mg / 25 mg kombinatsiooniga.

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

Kahte antihüpertensiivset ravi otseselt võrreldavate kliiniliste uuringute alusel esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva kõha tunduvalt vähem kui AKE-inhibiitoritega ravitud haigetel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kardiovaskulaarne preventatsioon

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

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

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

Leiti, et telmisartaan omas ramipriiliga sarnast efektiivsust eelnevalt täpsustatud teisese tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult [0,99 (97,5% CI 0,90...1,08), p (mittehalvumus) = 0,0004], mis oli esmaseks tulemusnäitajaks referentsuuringus HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*, kardiaalsete lõpptulemuste 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 koond-tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduses ei leitud [15,7% telmisartaani rühmas ja 17,0% platseebo rühmas, riskisuhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05; p = 0,22)]. Eelnevalt täpsustatud teisese koond-tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult, leidis kinnitust telmisartaani kasu platseeboga võrreldes [0,87 (95% CI 0,76...1,00, p = 0,048)]. Kasu kardiovaskulaarse suures 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 suures ja üldsuresus 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 populatsioonis kasutada.

Uuringus *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes* (Profülaktika režiim teise ajuinfarkti efektiivseks vältimiseks) (PROFESS), milles osalesid vähemalt 50-aastased patsiendid, kel oli hiljuti esinenud ajuinfarkt, täheldati telmisartaanravi puhul suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebo puhul – 0,70% vs 0,49% [RR (suhteline risk) 1,43 (95% usaldusintervall 1,00...2,06)]. Letaalse lõppega sepsise juhtumite esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurem (0,33%) kui platseebo puhul (0,16%) [RR 2,07 (95% usaldusintervall 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamisega kaasnev suurenenud tuvastatud sepsise esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või see on seotud mõne käesolevalt teadmata mehhanismiga.

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. Täpsema teabe saamiseks vt eespool pealkirja all "Kardiovaskulaarne preventsiioon".

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suures, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid 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 blokaatoriga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajalisel ravil HCTZ-ga väheneb kardiovaskulaarne haigestumus ja suremus.

Telmisartaani/HCTZ 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 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-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 basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Kinzalkomb'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Näib, et tervetel inimestel ei mõjusta HCTZ ja telmisartaani samaaegne manustamine kummagi toimeaine farmakokineetikat.

Imendumine

Telmisartaan: Suukaudse annuse korral saabub telmisartaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Telmisartaani annuste 40 mg ja 160 mg absoluutne biosaadavus oli vastavalt 42% ja 58%.

Telmisartaani koosmanustamine toiduga vähendab veidi ravimi biosaadavust ning plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) väheneb 40 mg annuse korral umbes 6% ja 160 mg annuse korral umbes 19%. Kolm tundi pärast manustamist on plasmakontsentratsioonid samasugused, olenemata sellest, kas ravimit manustati koos toiduga või ilma. AUC vähene alanemine ei vähenda eeldatavasti ravimi terapeutilist efektiivsust. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiid: pärast fikseeritud annustega kombinatsiooni suukaudset annust saavutatakse HCTZ maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 1,0...3,0 tundi pärast manustamist. Lähtuvalt HCTZ kumulatiivsest renaalsest eritumisest on aine biosaadavus umbes 60%.

Jaotumine

Telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (> 99,5%), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Keskmine püsiv jaotusruumala on ligikaudu 500 l, mis näitab täiendavat koeseonduvust.

Hüdroklorotiasiid seondub 64% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel farmakoloogiliselt inaktiivseks atsüülglükuroniidiks.

Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükuroniid. Pärast ^{14}C -märgistatud telmisartaani ühekordset annust moodustab glükuroniid ligikaudu 11% mõõdetud radioaktiivsusest plasmas. Tsütokroom P450 isoensüümid ei osale telmisartaani metabolismis. Hüdroklorotiasiid inimesel ei metaboliseeru.

Eritumine

Telmisartaan: Pärast ^{14}C -märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist eritus enamusest (> 97%) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on totaalne plasmakliirens > 1500 ml/min. Lõplik poolväärtusaeg on > 20 tunni.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult esialgse ühendina uriiniga. Umbes 60% suukaudsest annusest eritub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on umbes 250...300 ml/min. Hüdroklorotiasiidi eritumise 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. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

Hüdroklorotiasiidi farmakokineetika on lineaarne.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erine eakatel ja noorematel patsientidel.

Sugu

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

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega, dialüüsi saavatel patsientidel täheldati väiksemat kontsentratsiooni plasmas.

Neerupuudulikkusega uuritavatel seondub telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega ja seda ei saa dialüüsiga eemaldada. Eritumise poolväärtusaeg nendel patsientidel ei muutunud. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on HCTZ eritumine aeglustunud. Tüüpilises uuringus patsientidel, kelle kreatiini kliirens oli keskmiselt 90 ml/min, oli HCTZ eritumise poolväärtusaeg pikenenud.

Funktsionaalselt anefrilistel patsientidel on eritumise poolväärtusaeg umbes 34 tundi.

Maksakahjustus

Farmakokineetilised uuringud näitasid maksakahjustusega patsientidel ravimi absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Eritumise poolväärtusaeg nendel patsientidel ei muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilisi lisauuringuid fikseeritud kombinatsiooni annusega 80 mg/25 mg ei ole läbi viidud. Prekliinilistes ohutuse uuringutes, kus telmisartaani ja HCTZ 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 blokaatoritega teostatud prekliinilistest uuringutest, olid: vere punaliblede parameetrite vähenemine (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), neerude hemodünaamika muutused (vere ureaalämmastiku ja kreatiniini sisalduse tõus), reniini aktiivsuse tõus plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskesta kahjustus. Maolimaskesta kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse füsioloogilise lahuse lisamisega ja loomade grupiviisilise elamapaigutusega. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Nende leidude põhjuseks peetakse telmisartaani farmakoloogilist aktiivsust. Telmisartaani toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele ei täheldatud.

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. HCTZ uuringud on mõnedes eksperimentaalsetes mudelites andnud ebakindlaid tõendeid genotoksilise ja kantserogeense toime kohta. Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendi suurused:

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/214/011-015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

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

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle 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

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada iga kolme aasta järel.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pappkarp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-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

Blisterpakend 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pappkarp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blisterpakend 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

Kinzalkomb 80 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-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

Blisterpakend 7 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (Logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kinzalkomb 40 mg/12,5 mg tabletid

telmisartaan/hüdroklorotiasiid

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist

Kinzalkomb'i ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on õigem Kinzalkomb'i kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõiku Rasedus);
- kui teil esinevad rasked maksahäired nagu kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi väljavoolu häired) vms;
- kui te põete rasket neeruhaigust või anuuriat (alla 100 ml uriini ööpäevas);

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt dehüdratatsiooni (kehavedeliku suure kaotuse) korral, või soolade puudus diureetikumravi (vett väljutavate tablettide) tagajärjel, soolapiiranguga dieet, kõhulahtisus, oksendamine või hemofiltratsioon;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte kitsenemus);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis koos mitmete mineraalide tasakaalu häiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka "luupus" või "SLE") – haigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi.
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või teie silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Kinzalkomb'i 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 Kinzalkomb'i võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
 - Aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teavet pealkirja all "Ärge võtke Kinzalkomb'i".
- kui te võtate digoksiini.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Kinzalkomb'i võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Kinzalkomb'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Kinzalkomb'i võtmist ise.

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

Hüdroklorotiasiidravi võib põhjustada organismi elektrolüütide tasakaalu häiret. Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häire tüüpilisteks sümptomiteks on suukuivus, nõrkus, letargia, unisus, rahutus,

lihaskrambid, iiveldus, oksendamine, lihaskõhustus ja ebaharilikult suur südame löögisagedus (rohkem kui 100 lööki minutis). Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, siis peate sellest arstile rääkima.

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

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

Kinzalkomb võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Kinzalkomb

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

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks
- vere madala kaaliumitasemega (hüpokaleemiaga) seotud ravimid nagu teised diureetikumid („vee väljutajad”), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (nt prednisoloon), AKTH (hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), penitsilliin G naatrium (antibiootikum) ning salitsüülhappe ja tema derivaadid
- jodeeritud kontrastained, mida kasutatakse piltuuringute tegemisel
- 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 spasme, kusepõie spasme, astma, merehaiguse, lihasspasme, 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 pealkirjade all “Ärge võtke Kinzalkomb'i” ning “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”)
- digoksiin.

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

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

Kinzalkomb koos toidu ja alkoholiga

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

Rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad Kinzalkomb'i võtmise ajal pearinglust, minestus- või pööratustunnet. Kui teil esinevad need kõrvaltoimed, siis ärge autot juhtige ega käsitsege masinaid.

Kinzalkomb sisaldab naatriumi

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

Kinzalkomb sisaldab piimasuhkrut (laktoosi)

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

Kinzalkomb sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 169 mg sorbitooli ühes tablettis.

3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta

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

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

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

Maksahaigust põdevatel patsientidel ei tohiks ravimi annus ületada 40 mg telmisartaani üks kord ööpäevas.

Kui te võtate Kinzalkomb'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire 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 digitalis või ravi teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Kinzalkomb'i võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla raskekujulised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist:

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima: Sepsis* (sageli nimetatakse "veremürgistus", mis on raskekujuline infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem, sh surmaga lõppev), naha pindmisel kihil villide teke ja irdumine (toksiline epidermaalne nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) või väga harvad (toksiline epidermaalne nekrolüüs, võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st), kuid äärmiselt raskekujulised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima koheselt arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Ainult telmisartaaniga on täheldatud sepsise esinemissageduse suurenemist, kuid seda ei saa välistada ka Kinzalkomb'i puhul.

Kinzalkomb'i võimalikud kõrvaltoimed:

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

Peapööritus.

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

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

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Bronhide põletik (bronhiit); kurguvalu, põskkoopapõletik; kusihaape kontsentratsiooni suurenemine veres; naatriumi kontsentratsiooni vähenemine, kurbusetunne (depressioon); uinumisraskused (insomnia); unehäired; nägemishäire; hägune nägemine; 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 (aralgia) ja jäsemevalu; lihasekrampid; süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, mis võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku) aktiveerumine või süvenemine; gripitaoline haigus; valu; kreatiniini, maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

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

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutavatel 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, kusepõie põletik, vere punaliblede arvu vähesus (aneemia), kaaliumi taseme tõus veres, südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia), köha, neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu tõus (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), veresuhkru kontsentratsiooni langus (suhkurtõvega patsientidel), unisus, mao häire, ekseem (naha kahjustus), ravimlööve, toksiline nahalööve, kõõlusevalu (kõõlusepõletikuga sarnanevad sümptomid), hemoglobiini (verevalgu) taseme langus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

Teadmata

Soole angioödeem: pärast sarnaste ravimite kasutamist on teatatud sooleturvest, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

* 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 kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Vere rasvasisalduse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Iiveldus, madal magneesiumisisaldus veres, söögiisu vähenemine.

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

Äge neerupuudulikkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski, suur kaltsiumisisaldus veres, suur suhkrusisaldus veres, peavalu, ebamugavustunne maos, naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi), sapi koostisosade hulga suurenemine veres (sapipais), valgustundlikkusreaktsioon, raskendatud vere/uriini glükoosisisalduse kontrolli all hoidmine suhkurtõve diagnoosiga patsientidel, suur suhkrusisaldus uriinis (glükosuuria).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Vere punaliblede ebanormaalne lagunemine (hemolüütiline aneemia), luuüdi ei toimi normaalselt, vere valgeliblede hulga vähenemine (leukopeenia, agranulotsütoos), tõsised allergilised reaktsioonid (nt ülitundlikkus), kloriidisisalduse vähenemisest tingitud pH tõus (happe-aluse tasakaalu häired, hüpokloreemiline alkaloos) veres, äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus), kõhunäärmepõletik, luupusetaoline sündroom (seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosseks luupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast), veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Süljenäärmepõletik; naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); kõigi vererakkude vähesus või puudumine (aplastiline aneemia); nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik silma soonkesta vedeliku kogunemine (silma soonkesta efusioon) või äge suletudnurga glaukoom); naha kahjustused nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele, lööve, nahapunetus, villide teke huultele, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus, neerukahjustus.

Üksikjuhtudel esineb naatriumisisalduse vähenemist, millega kaasnevad aju või närvidega seotud sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorienteeritus, huvi- või energiapuudus).

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** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Eemaldage oma Kinzalkomb'i tablett kinnisest blisterpakendist alles vahetult enne selle võtmist.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kinzalkomb sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, povidoon K25, punane raudoksiid (E172), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), meglumiin, naatriumhüdroksiid, magneesiumstearaat ja sorbitool (E420).

Kuidas Kinzalkomb välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

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

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 52 33 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0) 118 206 3000

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kinzalkomb 80 mg/12,5 mg tabletid

telmisartaan/hüdroklorotiasiid

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist

Kinzalkomb'i ei tohi võtta

- kui olete telmisartaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline hüdroklorotiasiidi või mõnede teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes;
- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on õigem Kinzalkomb'i kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõiku Rasedus);
- kui teil esinevad rasked maksahäired nagu kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi väljavoolu häired) vms;
- kui te põete rasket neeruhaigust või anuuriat (alla 100 ml uriini ööpäevas);

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt dehüdratatsiooni (kehavedeliku suure kaotuse) korral, või soolade puudus diureetikumravi (vett väljutavate tablettide) tagajärjel, soolapiiranguga dieet, kõhulahtisus, oksendamine või hemofiltratsioon;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte kitsenemus);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis koos mitmete mineraalide tasakaalu häiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka "luupus" või "SLE") – haigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi.
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või teie silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Kinzalkomb'i 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 Kinzalkomb'i võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
 - Aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teavet pealkirja all "Ärge võtke Kinzalkomb'i").
- kui te võtate digoksiini.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Kinzalkomb'i võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Kinzalkomb'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Kinzalkomb'i võtmist ise.

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

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

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

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

Kinzalkomb võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Kinzalkomb

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

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks
- vere madala kaaliumitasemega (hüpokaleemiaga) seotud ravimid nagu teised diureetikumid („vee väljutajad”), lahtistid (nt kastrooli), neerupealise koore hormoonid (nt prednisoloon), AKTH (hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), penitsilliin G naatrium (antibiootikum) ning salitsüülhape ja tema derivaadid
- jodeeritud kontrastained, mida kasutatakse piltuuringute tegemisel
- 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 tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin) ja muud ravimid nagu teatud antibiootikumid (nt sparfloksatsiin, pentamidiin) või allergiliste reaktsioonide teatud ravimid (nt terfenadiin)
- suhkurtõve ravimid (insuliinid või suukaudsed ravimid nagu metformiin)
- vere rasvataset langetavad ravimid nagu kolestüramiin ja kolestipool
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin
- lihaseid lõõgastavad ravimid nagu tubokurariin
- kaltsiumilisandid ja/või D-vitamiini lisandid
- antikolinergilised ravimid (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete nagu seedetrakti spasmi, kusepõie spasmi, astma, merehaiguse, 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 pealkirjade all “Ärge võtke Kinzalkomb'i” ning “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”)
- digoksiin.

Kinzalkomb võib tõsta kõrge vererõhu raviks kasutatavate teiste ravimite ja vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeen, amifostiin) vererõhku alandavat toimet. Lisaks võivad madalat

vererõhku süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid. Te võite seda tunda pearinglusena püsti tõusmisel. Te peate konsulteerima arstiga, kui tahate korrigeerida teise ravimi annust, mida samaaegselt Kinzalkomb'iga kasutate.

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

Kinzalkomb koos toidu ja alkoholiga

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

Rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad Kinzalkomb'i võtmise ajal pearinglust, minestus- või pööratustunnet. Kui teil esinevad need kõrvaltoimed, siis ärge autot juhtige ega käsitsege masinaid.

Kinzalkomb sisaldab naatriumi

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

Kinzalkomb sisaldab piimasuhkrut (laktoosi)

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

Kinzalkomb sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 338 mg sorbitooli ühes tablettis. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta

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

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

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

Maksahaigust põdevatel patsientidel ei tohiks ravimi annus ületada 40 mg telmisartaani üks kord ööpäevas.

Kui te võtate Kinzalkomb'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire 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 digitalis või ravi teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Kinzalkomb'i võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla raskekujulised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist:

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima: Sepsis* (sageli nimetatakse "veremürgistus", mis on raskekujuline infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem, sh surmaga lõppev), naha pindmisel kihil villide teke ja irdumine (toksiiline epidermaalne nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) või väga harvad (toksiiline epidermaalne nekrolüüs, võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st), kuid äärmiselt raskekujulised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima koheselt arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Ainult telmisartaaniga on täheldatud sepsise esinemissageduse suurenemist, kuid seda ei saa välistada ka Kinzalkomb'i puhul.

Kinzalkomb'i võimalikud kõrvaltoimed:

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

Peapööritus.

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

Kaaliumi kontsentratsiooni langus veres; ärevus; minestamine (sünnikoop); kirvendus- ja torkimistunne (paresteesia); pearinglus; 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 rinna piirkonnas; kusihaape kontsentratsiooni tõus veres.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Bronhide põletik (bronhiit); kurguvalu, põskkoopapõletik; kusihaape kontsentratsiooni suurenemine veres; naatriumi kontsentratsiooni vähenemine, kurbusetunne (depressioon); uinumisraskused (insomnia); unehäired; nägemishäire; hägune nägemine; 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; lihasekrambid; süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, mis võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku) aktiveerumine või süvenemine; gripitaoline haigus; valu; kreatiniini, maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

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

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutavatel 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, kusepõie põletik, vere punaliblede arvu vähesus (aneemia), kaaliumi taseme tõus veres, südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia), köha, neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu tõus (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), veresuhkru kontsentratsiooni langus (suhkurtõvega patsientidel), unisus, mao häire, ekseem (naha kahjustus), ravimlööve, toksiline nahalööve, kõõlusevalu (kõõlusepõletikuga sarnanevad sümptomid), hemoglobiini (verevalgu) taseme langus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

Teadmata

Soole angioödem: pärast sarnaste ravimite kasutamist on teatatud sooleturvest, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

* 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 hüdroklorotiasiidiga kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Vere rasvasisalduse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Iiveldus, madal magneesiumisisaldus veres, söögiisu vähenemine.

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

Äge neerupuudulikkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski, suur kaltsiumisisaldus veres, suur suhkrusisaldus veres, peavalu, ebamugavustunne maos, naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi), sapi koostisosade hulga suurenemine veres (sapipais), valgustundlikkusreaktsioon, raskendatud vere/uriini glükoosisisalduse kontrolli all hoidmine suhkurtõve diagnoosiga patsientidel, suur suhkrusisaldus uriinis (glükosuuria).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Vere punaliblede ebanormaalne lagunemine (hemolüütiline aneemia), luuüdi ei toimi normaalselt, vere valgeliblede hulga vähenemine (leukopeenia, agranulotsütoos), tõsised allergilised reaktsioonid (nt ülitundlikkus), kloriidisisalduse vähenemisest tingitud pH tõus (happe-aluse tasakaalu häired, hüpokloreemiline alkaloos) veres, äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik,

nõrkus ja segasus), kõhunäärme põletik, luupusetaoline sündroom (seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosseks luupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast), veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Süljenäärme põletik; naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); kõigi vererakkude vähesus või puudumine (aplastiline aneemia); nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik silma soonkesta vedeliku kogunemine (silma soonkesta efusioon) või äge suletudnurga glaukoom); naha kahjustused nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele, lööve, nahapunetus, villide teke huultele, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus, neerukahjustus.

Üksikjuhtudel esineb naatriumisisalduse vähenemist, millega kaasnevad aju või närvidega seotud sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorienteeritus, huvi- või energiapuudus).

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** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Eemaldage oma Kinzalkomb'i tablett kinnisest blisterpakendist alles vahetult enne selle võtmist.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kinzalkomb sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, povidoon K25, punane raudoksiid (E172), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), meglumiin, naatriumhüdroksiid, magneesiumstearaat ja sorbitool (E420).

Kuidas Kinzalkomb välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

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

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 52 33 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0) 118 206 3000

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kinzalkomb 80 mg/25 mg tabletid

telmisartaan/hüdroklorotiasiid

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Kinzalkomb ja milleks seda kasutatakse

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Kinzalkomb'i võtmist

Kinzalkomb'i ei tohi võtta

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

- kui te põete rasket neeruhaigust või anuuriat (alla 100 ml uriini ööpäevas);
- kui teie arst on kindlaks teinud, et teie veres on madal kaaliumi või kõrge kaltsiumi tase, mis ei allu ravile
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt dehüdratatsiooni (kehavedeliku suure kaotuse) korral, või soolade puudus diureetikumravi (vett väljutavate tablettide) tagajärjel, soolapiiranguga dieet, kõhulahtisus, oksendamine või hemofiltratsioon;
- neeruhaigus või siiratud neer;
- neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suunduvate veresoonte kitsenemus);
- maksahaigus;
- südamehäired;
- suhkurtõbi;
- podagra;
- aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis koos mitmete mineraalide tasakaalu häiretega);
- süsteemne erütematoosne luupus (nimetatakse ka "luupus" või "SLE") – haigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi.
- toimeaine hüdroklorotiasiid võib põhjustada ebaharilikku reaktsiooni, mille tulemuseks on nägemise halvenemine ja silmavalu. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või teie silma siserõhu tõusu sümptomid ning võivad tekkida tundide kuni nädalate jooksul pärast Kinzalkomb'i 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 Kinzalkomb'i võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Enne Kinzalkomb'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
 - Aliskireen.
 Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres. Vt ka teavet pealkirja all "Ärge võtke Kinzalkomb'i".
- kui te võtate digoksiini.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Kinzalkomb'i võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Kinzalkomb'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Kinzalkomb'i võtmist ise.

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

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

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

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

Kinzalkomb võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Kinzalkomb

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

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks
- vere madala kaaliumitasemega (hüpokaleemiaga) seotud ravimid nagu teised diureetikumid („vee väljutajad”), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (nt prednisoloon), AKTH (hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), penitsilliin G naatrium (antibiootikum) ning salitsüülhape ja tema derivaadid
- jodeeritud kontrastained, mida kasutatakse piltuuringute tegemisel
- 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 tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin) ja muud ravimid nagu teatud antibiootikumid (nt sparfloksatsiin, pentamidiin) või allergiliste reaktsioonide teatud ravimid (nt terfenadiin)
- suhkurtõve ravimid (insuliinid või suukaudsed ravimid nagu metformiin)
- vere rasvataset langetavad ravimid nagu kolestüramiin ja kolestipool
- vererõhku tõstvad ravimid nagu noradrenaliin
- lihaseid lõõgastavad ravimid nagu tubokurariin
- kaltsiumilisandid ja/või D-vitamiini lisandid
- antikolinergilised ravimid (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete nagu seedetrakti spasme, kusepõie spasme, 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 pealkirjade all “Ärge võtke Kinzalkomb'i” ning “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”)
- digoksiin.

Kinzalkomb võib tõsta kõrge vererõhu raviks kasutatavate teiste ravimite ja vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeen, amifostiin) vererõhku alandavat toimet. Lisaks võivad madalat

vererõhku süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid. Te võite seda tunda pearinglusena püsti tõusmisel. Te peate konsulteerima arstiga, kui tahate korrigeerida teise ravimi annust, mida samaaegselt Kinzalkomb'iga kasutate.

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

Kinzalkomb koos toidu ja alkoholiga

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

Rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed tunnevad Kinzalkomb'i võtmise ajal pearinglust, minestus- või pööratustunnet. Kui teil esinevad need kõrvaltoimed, siis ärge autot juhtige ega käsitsege masinaid.

Kinzalkomb sisaldab naatriumi

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

Kinzalkomb sisaldab piimasuhkrut (laktoosi)

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

Kinzalkomb sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 338 mg sorbitooli ühes tablettis. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Kinzalkomb'i võtta

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

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

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

Maksahaigust põdevatel patsientidel ei tohiks ravimi annus ületada 40 mg telmisartaani üks kord ööpäevas.

Kui te võtate Kinzalkomb'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, võivad teil esineda sellised sümptomid nagu madal vererõhk ja kiire 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 digitalis või ravi teatud antiarütmikumidega. Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate Kinzalkomb'i võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla raskekujulised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist:

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima: Sepsis* (sageli nimetatakse "veremürgistus", mis on raskekujuline infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem, sh surmaga lõppev), naha pindmisel kihil villide teke ja irdumine (toksiiline epidermaalne nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) või väga harvad (toksiiline epidermaalne nekrolüüs, võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st), kuid äärmiselt raskekujulised, ning patsiendid peavad lõpetama selle ravimi võtmise ning konsulteerima koheselt arstiga. Ravimata jätmisel võivad need toimed lõppeda surmaga. Ainult telmisartaaniga on täheldatud sepsise esinemissageduse suurenemist, kuid seda ei saa välistada ka Kinzalkomb'i puhul.

Kinzalkomb'i võimalikud kõrvaltoimed:

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

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

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

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Bronhide põletik (bronhiit); kurguvalu, põskkoopapõletik; kusihaape kontsentratsiooni suurenemine veres; naatriumi kontsentratsiooni vähenemine, kurbusetunne (depressioon); uinumisraskused (insomnia); unehäired; nägemishäire; hägune nägemine; 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; liighigistamine; nõgestõbi (urtikaaria); liigesevalu (artralgia) ja jäsemevalu; lihasekrambid; süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, mis võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku) aktiveerumine või süvenemine; gripitaoline haigus; valu; kreatiniini, maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

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

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutavatel 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, kusepõie põletik, vere punaliblede arvu vähesus (aneemia), kaaliumi taseme tõus veres, südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia), köha, neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), teatavate vere valgeliblede arvu tõus (eosinofiilia), raske allergiline reaktsioon (nt ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon), veresuhkru kontsentratsiooni langus (suhkurtõvega patsientidel), unisus, mao häire, ekseem (naha kahjustus), ravimlööve, toksiline nahalööve, kõõlusevalu (kõõlusepõletikuga sarnanevad sümptomid) hemoglobiini (verevalu) taseme langus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)**

Teadmata

Soole angioödeem: pärast sarnaste ravimite kasutamist on teatatud sooleturvest, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

* 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 hüdroklorotiasiidiga kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Vere rasvasisalduse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

Iiveldus, madal magneesiumisisaldus veres, söögiisu vähenemine.

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

Äge neerupuudulikkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st)

Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), mis suurendab veritsuse või verevalumite (veritsusest tingitud väikesed lillakaspunased laigud nahal või muudel kudedel) tekkeriski, suur kaltsiumisisaldus veres, suur suhkrusisaldus veres, peavalu, ebamugavustunne maos, naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi), sapi koostisosade hulga suurenemine veres (sapipais), valgustundlikkusreaktsioon, raskendatud vere/uriini glükoosisisalduse kontrolli all hoidmine suhkurtõve diagnoosiga patsientidel, suur suhkrusisaldus uriinis (glükosuuria).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

Vere punaliblede ebanormaalne lagunemine (hemolüütiline aneemia), luuüdi ei toimi normaalselt, vere valgeliblede hulga vähenemine (leukopeenia, agranulotsütoos), tõsised allergilised reaktsioonid (nt ülitundlikkus), kloriidisisalduse vähenemisest tingitud pH tõus (happe-aluse tasakaalu häired, hüpokloreemiline alkaloos) veres, äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik,

nõrkus ja segasus), kõhunäärme põletik, luupusetaoline sündroom (seisund, mis sarnaneb süsteemseks erütematoosseks luupuseks nimetatavale haigusele, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab organismi ennast), veresoonte põletik (nekrotiseeruv vaskuliit).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Süljenäärme põletik; naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); kõigi vererakkude vähesus või puudumine (aplastiline aneemia); nägemise halvenemine ja silmavalu (võimalik silma soonkesta vedeliku kogunemine (silma soonkesta efusioon) või äge suletudnurga glaukoom); naha kahjustused nagu nahaveresoonte põletik; suurenenud tundlikkus päikesevalgusele, lööve, nahapunetus, villide teke huultele, silmadele või suule, naha koorumine, palavik (multiformse erüteemi võimalikud nähud); nõrkus, neerukahjustus.

Üksikjuhtudel esineb naatriumisalduse vähenemist, millega kaasnevad aju või närvidega seotud sümptomid (iiveldus, progresseeruv desorienteeritus, huvi- või energiapuudus).

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** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kinzalkomb'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Eemaldage oma Kinzalkomb'i tablett kinnisest blisterpakendist alles vahetult enne selle võtmist.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kinzalkomb sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, povidoon K25, kollane raudoksiid (E172), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), meglumiin, naatriumhüdroksiid, magneesiumstearaat ja sorbitool (E420).

Kuidas Kinzalkomb välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

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

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: + 357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 52 33 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel.: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0) 118 206 3000

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Muud teabeallikad

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