

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid

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

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg tabletid

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tabletid

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

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

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.

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

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

### *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 Tolucombi't manustada ettevaatusega. Telmisartaani puhul ei tohi ravimi annus olla suurem kui telmisartaan 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*

Tolucombi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Tolucombi't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

### Manustamisviis

Tolucombi tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas, need tuleb alla neelata tervelt koos vedelikuga. Tolucombi't võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Rasedus

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

### Maksakahjustus

Suurem osa telmisartaanist elimineeritakse sapiga, mistõttu telmisartaani/hüdroklorotiasiidi 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/hüdroklorotiasiidi 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/hüdroklorotiasiidi kasutamisest maksakahjustusega patsientidel.

### Renovaskulaarne hüpertensioon

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

### Neerukahjustusega või siirdatud neeruga patsiendid

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 mL/min) (vt lõik 4.3). Telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel on telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja 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 Tolucombi®ga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid, eriti vedeliku- ja/või naatriumivaegus, korrigeerida.

Hüdroklorotiasiidi 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 äge neerupuudulikkus) 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

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

### Primaarne aldosteronism

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

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

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

### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

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

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

### Elektrolüütide tasakaalu häire

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

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

#### - Hüpokaleemia

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

#### - Hüperkaleemia

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

#### - Hüpokloreemiline alkaloos

Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ning ei vaja ravi.

#### - Hüperkaltseemia

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

#### - Hüpomagneeseemia

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

### Laktoos, sorbitool ja naatrium

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

Tolucombi 40 mg/12,5 mg sisaldab 147,04 mg sorbitooli ühes tableti, mis vastab 5 mg/kg/ööpäevas juhul, kui kehakaal on 29,8 kg. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja

toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

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

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

#### Etnilised erinevused

On täheldatud, et sarnaselt kõigile teistele angiotensiin II retseptori 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 ajuinsulti.

#### Üldised

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

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

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

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

#### Mitte-melanoomne nahavähk

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

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

biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

#### Äge respiratoorne toksilisus

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

#### Soole angioödeem

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

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

#### Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud vereseerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse mööduvat tõusu. Harva on seda täheldatud ka angiotensiin II retseptori blokaatoritega (sh telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga). Liitiumi ja telmisartaani/hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis.

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

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

#### Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

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

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);

- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiirid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- teised ravimpreparaadid: (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin IV, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, vinkamiin IV).

#### Südameglükosiidid

Tiasiidide poolt esile kutsutud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustab 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 sisaldust vereplasmas, et hoida see terapeutilises vahemikus.

#### Teised antihüpertensiivsed ravimid

Telmisartaan võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

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

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

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

#### Metformiin

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

#### Sapphappeid siduvad vaigud/ kolestipool ja kolestüramiin

Anioonvahetajavaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

#### Mittesteroidsed põletikuvastased ained

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiiddiureetikumide 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 tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi algust ning seejärel perioodiliselt.

Ühes uuringus oli telmisartaani ja ramipriili samaaegse manustamise tulemuseks kuni 2,5-kordne ramipriili ja ramipriilaadi AUC<sub>0-24</sub> ja C<sub>max</sub> suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada.

#### Katehoolamiinid (nt noradrenaliin)

Katehoolamiinide toime võib nõrgeneda.

#### Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib võimendada mittedepolariseeriva toimega perifeersete müorelaksantide toimet.

#### Podagra ravis kasutatavad ravimid (nt probenetsiid, sulfiinpüraasoon ja allopurinool)

Kuna hüdroklorotiasiid võib põhjustada kusiha sisalduse suurenemist seerumis, siis võib vajalikuks



osutada urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine. Võib tekkida probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annuse suurendamise vajadus. Tiasiidiga koosmanustamine võib tõsta ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

#### Kaltsiumisoolad

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

#### Beetablokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

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

#### Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete ohtu.

#### Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

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

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

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

#### Rasedus

Angiotensiin II retseptori 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/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski suhtes pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

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

Seoses hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal – eriti esimesel trimestril – on kogemus piiratud. Loomuuringud on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiidi

farmakoloogilisel toimemehhanismil põhinevalt võib aine kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada fetoplotsentaarset verevoolu ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häire ja trombotsütopeenia. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegse turse, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüperfusiooni risk, millega ei kaasne soodsat mõju haiguse kulule.

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

#### Imetamine

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

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

#### Fertiilsus

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

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tolucombi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Antihüpertensiivse raviga, nt telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisega, võivad mõnikord esineda 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  $< 1/1\,000$ ).

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

#### Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga sagedamini ( $p < 0,05$ ) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga 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 Tolucombi kasutamisel, isegi kui neid selle ravimi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

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

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

| MedDRA<br>organsüsteemi<br>klass                                             | Kõrvaltoimed                                                             | Esinemissagedus                        |                           |                       |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                                                                              |                                                                          | Telmisartaan<br>/hüdrokloroti<br>asiid | Telmisartaan <sup>a</sup> | Hüdroklorotiasiid     |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>                                      | sepsis, sh letaalse lõppega                                              |                                        | harv <sup>2</sup>         |                       |
|                                                                              | bronhiit                                                                 | harv                                   |                           |                       |
|                                                                              | farüngiit                                                                | harv                                   |                           |                       |
|                                                                              | sinusiit                                                                 | harv                                   |                           |                       |
|                                                                              | ülemiste hingamisteede infektsioon                                       |                                        | aeg-ajalt                 |                       |
|                                                                              | kuseteede infektsioon                                                    |                                        | aeg-ajalt                 |                       |
|                                                                              | tsüstiit                                                                 |                                        | aeg-ajalt                 |                       |
| <b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</b> | mittemelanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk- kartsinoom) |                                        |                           | teadmata <sup>2</sup> |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>                                          | 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             |
| <b>Immuun- süsteemi häired</b>                                               | anafülaktiline reaktsioon                                                |                                        | harv                      |                       |
|                                                                              | ülitundlikkus                                                            |                                        | harv                      | väga harv             |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>                                        | 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      |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>                          | ärevus                                               | aeg-ajalt | harv                      |           |
|                                                         | depressioon                                          | harv      | aeg-ajalt                 | harv      |
|                                                         | unetus                                               | harv      | aeg-ajalt                 |           |
|                                                         | unehäired                                            | harv      |                           | harv      |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             | pearinglus                                           | sage      |                           | harv      |
|                                                         | sünkoop                                              | aeg-ajalt | aeg-ajalt                 |           |
|                                                         | paresteesia                                          | aeg-ajalt |                           | harv      |
|                                                         | unisus                                               |           | harv                      |           |
|                                                         | peavalu                                              |           |                           | harv      |
| <b>Silma kahjustused</b>                                | nägemishäire                                         | harv      | harv                      | harv      |
|                                                         | hägune nägemine                                      | harv      |                           |           |
|                                                         | äge suletudnurga glaukoom                            |           |                           | teadmata  |
|                                                         | soonkesta efusioon                                   |           |                           | teadmata  |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>                   | peapööritus                                          | aeg-ajalt | aeg-ajalt                 |           |
| <b>Südame häired</b>                                    | tahhükardia                                          | aeg-ajalt | harv                      |           |
|                                                         | arütmiaid                                            | aeg-ajalt |                           | harv      |
|                                                         | bradükardia                                          |           | aeg-ajalt                 |           |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              | hüpotensioon                                         | aeg-ajalt | aeg-ajalt                 |           |
|                                                         | ortostaatiline hüpotensioon                          | aeg-ajalt | aeg-ajalt                 | sage      |
|                                                         | nekrotiseeruv vaskuliit                              |           |                           | väga harv |
|                                                         |                                                      |           |                           |           |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> | 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 <sup>1, 2</sup> |           |
|                                                         | ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4) |           |                           | väga harv |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               | 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 |
| <b>Maksa- ja sapiteede häired</b>                     | ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire              | harv <sup>2</sup> | harv <sup>2</sup> |           |
|                                                       | ikterus                                              |                   |                   | harv      |
|                                                       | kolestaas                                            |                   |                   | harv      |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                | 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              |           |
|                                                       | ravimilööve                                          |                   | harv              |           |
|                                                       | toksiline nahalööve                                  |                   | harv              |           |
|                                                       | luupusetaoline sündroom                              |                   |                   | väga harv |
|                                                       | fotosensibilisatsiooni reaktsioonid                  |                   |                   | harv      |
|                                                       | epidermise toksiline nekrolüüs                       |                   |                   | väga harv |
|                                                       | multiformne erüteem                                  |                   |                   | teadmata  |
|                                                       |                                                      |                   |                   |           |
| <b>Lihaste, luustiku, side- ja luukoe kahjustused</b> | 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 <sup>1</sup> |                   | väga harv |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                    | neerukahjustus                                       |                   | aeg-ajalt         | teadmata  |
|                                                       | äge neerupuudulikkus                                 |                   | aeg-ajalt         | aeg-ajalt |
|                                                       | glükosuuria                                          |                   |                   | harv      |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>  | erektsioonihäire                                     | aeg-ajalt         |                   | sage      |

|                                                      |                                                     |           |           |          |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|-----------|----------|
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> | Valu rinna piirkonnas                               | aeg-ajalt | aeg-ajalt |          |
|                                                      | gripitaoline haigus                                 | harv      | harv      |          |
|                                                      | valu                                                | harv      |           |          |
|                                                      | asteenia (nõrkus)                                   |           | aeg-ajalt | teadmata |
|                                                      | palavik                                             |           |           | teadmata |
| <b>Uuringud</b>                                      | kusihappe kontsentratsiooni suurenemine veres       | aeg-ajalt | harv      |          |
|                                                      | kreatiini kontsentratsiooni suurenemine veres       | harv      | aeg-ajalt |          |
|                                                      | kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres | harv      | harv      |          |
|                                                      | maksaensüümide aktiivsuse suurenemine               | harv      | harv      |          |
|                                                      | hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemine           |           | harv      |          |

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

<sup>2</sup> Lisateave vt allolevad lõigud.

<sup>a</sup> 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.

#### Ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire

Enamus turuletulekujärgses 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 hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Soole angioödeem

Pärast angiotensiini II retseptori blokaatorite 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 ([V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

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

### Sümptomid

Telmisartaani üleannuse kõige silmapaistvamateks nähtudeks on olnud hüpotensioon ja tahhükardia. Samuti on esinenud bradükardiat, pearinglust, oksendamist, kreatiniini sisalduse suurenemist seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolüütide vähesus (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigsest diureesist tulenev hüpovoleemia. Üleannuse kõige levinumateks nähtudeks on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihaskrampe ning/või samaaegsel südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide kasutamisel raskendada/tekitada arütmiaid.

### Ravi

Telmisartaani ei saa 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 kreatiniinisaldust 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-d) ja diureetikumid, ATC kood: C09DA07

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

### Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite 1. alatüübi (AT<sub>1</sub>) blokaator. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT<sub>1</sub> retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT<sub>1</sub> retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT<sub>1</sub> retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei ole afinne teiste retseptorite suhtes, kaasaarvatud AT<sub>2</sub> ja teised vähemtuntud AT-retseptorid. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toime suureneb. Telmisartaan vähendab plasma aldosterooni sisaldust. Telmisartaan ei inhibeeri vereplasmas reniini ega blokeeri ionkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), s.o ensüümi, mis lammutab bradükiniini. Seetõttu ei ole tõenäoline bradükiniiniga seotud kõrvaltoimete esinemine.

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

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme neerutuubulites ning suurendavad naatriumi ja kloriidi ekvivalentsete hulkade eritumist. Hüdroklorotiasiidi diureetilise toime tulemusel väheneb plasmaruumala, suureneb reniini aktiivsus plasmas ning suureneb aldosterooni sekretsioon, mille tagajärjel suureneb kaaliumi- ja bikarbonaatide kadu ning väheneb kaaliumisisaldus seerumis. Arvatavasti reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerimise tõttu

väldib telmisartaani samaaegne manustamine nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. Hüdroklorotiasiidi manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub umbes 4 tunni pärast, kusjuures toime püsib ligikaudu 6...12 tundi.

### 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 platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järgselt püsivalt üle 80%.

Hüpertensiooniga patsientidel langetab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku, muutmata pulsagedust. 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 köha tunduvalt vähem kui AKE-inhibiitoritega ravitud haigetel.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Kardiovaskulaarne preventsoon

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

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

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

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

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid ONTARGET uuringusse muidu sarnaste kaasamiskriteeriumitega telmisartaanile 80 mg (n=2954) või platseebole (n=2972), mida mõlemat anti lisaks standardravile. Jälgimine kestis keskmiselt 4 aastat ja 8 kuud.



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

Kõha 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 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 ajuinsult, täheldati telmisartaanravi puhul suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebo puhul – 0,70% vs 0,49% [RR (suhteline risk) 1,43 (95% usaldusintervall 1,00...2,06)]. Letaalse lõppega sepsise juhtumite esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurem (0,33%) kui platseebo puhul (0,16%) [RR 2,07 (95% usaldusintervall 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamisega kaasnev suurenenud tuvastatud sepsise esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või see on seotud mõne käesolevalt teadmata mehhanismiga.

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. Üksikasjalikumad teavet leiade üldtoodud jaotisest „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 monoterapiaga 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 suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

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

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidide 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 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus  $\geq 50\,000$  mg) kohandatud riskisuhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud riskisuhetega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ( $\sim 25\,000$  mg) riskisuhetega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ( $\sim 100\,000$  mg) riskisuhetega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga 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 mõjуста hüdroklorotiasiidi ja telmisartaani samaaegne manustamine kummagi toimeaine farmakokineetikat.

### Imendumine

Telmisartaan: suukaudse annuse korral saabub telmisartaani maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Telmisartaani annuste 40 mg ja 160 mg absoluutne biosaadavus oli vastavalt 42% ja 58%. Telmisartaani koosmanustamine toiduga vähendab veidi ravimi biosaadavust ning plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) väheneb 40 mg annuse korral umbes 6% ja 160 mg annuse korral umbes 19%. Kolm tundi pärast manustamist on plasmakontsentratsioonid samasugused, olenemata sellest, kas ravimit manustati koos toiduga või ilma. AUC vähene alanemine ei vähenda arvatavasti ravimi terapeutilist efektiivsust. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

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

### Jaotumine

Telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega ( $>99,5\%$ ), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Keskmise jaotusruumala on ligikaudu 500 L, mis näitab täiendavat koeseonduvust. Hüdroklorotiasiid seondub 64% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on  $0,83 \dots \pm 0,3$  L/kg.

### Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel farmakoloogiliselt inaktiivseks atsüülglükuroniidiks. Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükuroniid. Pärast  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist elimineerus enamus annusest ( $>97\%$ ) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on totaalne plasmakliirens  $>1500$  mL/min. Lõplik poolväärtusaeg on  $>20$  tunni.

Hüdroklorotiasiid eritub peaaegu täielikult esialgse ühendina uriiniga. Ligikaudu 60% suukaudsest

annusest elimineerub 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on ligikaudu 250... 300 mL/min. Hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg on 10...15 tundi.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaan: suukaudselt manustatud telmisartaani farmakokineetika on annuste vahemikus 20...160 mg mittelineaarne, kusjuures annuste kasvades tõuseb kontsentratsioon plasmas ( $C_{\max}$  ja AUC) rohkem kui proportsionaalselt. 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 vereplasmas on naistel tavaliselt 2...3 korda kõrgem kui meestel. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naistel siiski oluliselt suuremat vastust vererõhu osas ega ortostaatilise hüpotensiooni sagenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Hüdroklorotiasiidi kontsentratsioon plasmas oli naistel tavaliselt kõrgem kui meestel. See ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

##### Neerukahjustus

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

##### Maksakahjustus

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilistes ohutuse uuringutes, kus telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustati normotensiivsetele rottidele ja koertele, ei põhjutanud 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 ureaammastiku ja kreatiniini sisalduse suurenemine), reniini aktiivsuse suurenemine plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskest kahjustus. Maolimaskest 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 kaaluviive ja hilisem silmade avanemine.

*In vitro* uuringutes ei esinenud mutageensust ega olulist klastogeenset aktiivsust, samuti puuduvad andmed kartsinogeensuse kohta rottidel ja hiirtel. Hüdroklorotiasiidi uuringud on mõnedes

eksperimentaalsetes mudelites andnud ebakindlaid tõendeid genotoksilise ja kantserogeense toime kohta.

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni fetotoksilise potentsiaali kohta vt lõik 4.6.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

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

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

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

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

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

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

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

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

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

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

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

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

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

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.

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

#### *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 Tolucombi't manustada ettevaatusega. Telmisartaani puhul ei tohi ravimi annus olla suurem kui telmisartaan 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*

Tolucombi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Tolucombi't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

### Manustamisviis

Tolucombi tablette manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas, need tuleb alla neelata tervelt koos vedelikuga. Tolucombi't võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Rasedus

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

### Maksakahjustus

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

Lisaks tuleb telmisartaani/hüdroklorotiasiidi 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/hüdroklorotiasiidi kasutamisest maksakahjustusega patsientidel.

### Renovaskulaarne hüpertensioon

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

#### Neerukahjustusega või siirdatud neeruga patsiendid

Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.3). Telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga puuduvad ravikogemused haigetel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine. Kerge või mõõduka raskusega neerukahjustusega patsientidel on telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemused piiratud, mistõttu neil soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja 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 Tolucombi'ga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid, eriti vedeliku- ja/või naatriumivaegus, korrigeerida.

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

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroon 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 äge neerupuudulikkus) 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-aldosteroon süsteemi stimulatsiooniga

Patsientidel, kelle veresoontoonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroon 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-aldosteroon süsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensiivset efekti ja telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamine ei ole soovitatav.

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofilne kardiomüopaatia

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

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

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

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



### Elektrolüütide tasakaalu häire

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

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

#### - Hüpokaleemia

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

#### - Hüperkaleemia

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

#### - Hüpokloreemiline alkaloos

Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ning ei vaja ravi.

#### - Hüperkaltseemia

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

#### - Hüpomagneeseemia

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

### Laktoos, sorbitool ja naatrium

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

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

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

### Etnilised erinevused

On täheldatud, et sarnaselt kõigile teistele angiotensiin II retseptori 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 ajuinsulti.

#### Üldised

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

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

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

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

#### Mitte-melanoomne nahavähk

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

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

#### Äge respiratoorne toksilisus

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

#### Soole angioödeem

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

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud vereseerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse mõõduvat tõusu. Harva on seda täheldatud ka angiotensiin II retseptori blokaatoritega (sh telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga). Liitiumi ja telmisartaani/hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, siis üheaegse kasutamise korral on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis.

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

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

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

### Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire

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

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

### Südameglükosiidid

Tiasiidide poolt esile kutsutud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustab 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 sisaldust vere plasmas, et hoida see terapeutilises vahemikus.

### Teised antihüpertensiivsed ravimid

Telmisartaan võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS)

kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

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

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

#### Metformiin

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

#### Sapphappeid siduvad vaigud/ kolestipool ja kolestüramiin

Anioonvahetajavaigud takistavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

#### Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustamisskeemidena, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiiddiureetikumide diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet ja angiotensiin II retseptori 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 tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi algust ning seejärel perioodiliselt.

Ühes uuringus oli telmisartaani ja ramipriili samaaegse manustamise tulemuseks kuni 2,5-kordne ramipriili ja ramiprilaadi AUC<sub>0-24</sub> ja C<sub>max</sub> suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähendus ei ole teada.

#### Katehoolamiinid (nt noradrenaliin)

Katehoolamiinide toime võib nõrgeneda.

#### Mittedepolariseerivad perifeersed müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib võimendada mittedepolariseeriva toimega perifeersete müorelaksantide toimet.

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

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

#### Kaltsiumisoolad

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

#### Beetablokaatorid ja diasoksiid

Tiasiidid võivad suurendada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

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

#### Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete ohtu.

#### Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

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

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

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

##### Rasedus

Angiotensiin II retseptori 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/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski suhtes pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud. Siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori 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 kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

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

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

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

##### Imetamine

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

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes, mis põhjustavad intensiivset diureesi, võivad pärssida piima produktsiooni. Imetamise ajal ei soovitata telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutada. Telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel imetamise ajal

tuleb hoida annused võimalikult väikestena.

### Fertiilsus

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

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tolucombi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Antihüpertensiivse raviga, nt telmisartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisega kasutamisega võivad mõnikord esineda 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  $< 1/1\,000$ ).

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

#### Kõrvaltoimete tabel

Kõigis kliinilistes uuringutes registreeritud ning telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga sagedamini ( $p < 0,05$ ) kui platseeboga esinenud kõrvaltoimed on allpool esitatud vastavalt organsüsteemile. Telmisartaani/hüdroklorotiasiidiga 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 Tolucombi kasutamisel, isegi kui neid selle ravimi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

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

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

|                                                         |                                                      |           |                           |           |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
|                                                         | hüperglükeemia                                       |           |                           | harv      |
|                                                         | ebapiisav ravivastus diabeedi korral                 |           |                           | harv      |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>                          | ärevus                                               | aeg-ajalt | harv                      |           |
|                                                         | depressioon                                          | harv      | aeg-ajalt                 | harv      |
|                                                         | unetus                                               | harv      | aeg-ajalt                 |           |
|                                                         | unehäired                                            | harv      |                           | harv      |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             | pearinglus                                           | sage      |                           | harv      |
|                                                         | sünkoop                                              | aeg-ajalt | aeg-ajalt                 |           |
|                                                         | paresteesia                                          | aeg-ajalt |                           | harv      |
|                                                         | unisus                                               |           | harv                      |           |
|                                                         | peavalu                                              |           |                           | harv      |
| <b>Silma kahjustused</b>                                | nägemishäire                                         | harv      | harv                      | harv      |
|                                                         | hägune nägemine                                      | harv      |                           |           |
|                                                         | äge suletudnurga glaukoom                            |           |                           | teadmata  |
|                                                         | soonkesta efusioon                                   |           |                           | teadmata  |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>                   | peapööritus                                          | aeg-ajalt | aeg-ajalt                 |           |
| <b>Südame häired</b>                                    | tahhükardia                                          | aeg-ajalt | harv                      |           |
|                                                         | arütmia                                              | aeg-ajalt |                           | harv      |
|                                                         | bradükardia                                          |           | aeg-ajalt                 |           |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              | hüpotensioon                                         | aeg-ajalt | aeg-ajalt                 |           |
|                                                         | ortostaatiline hüpotensioon                          | aeg-ajalt | aeg-ajalt                 | sage      |
|                                                         | nekrotiseeruv vaskuliit                              |           |                           | väga harv |
|                                                         |                                                      |           |                           |           |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> | 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 <sup>1, 2</sup> |           |
|                                                         | ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4) |           |                           | väga harv |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               | 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 |



|                                                       |                                                      |                   |                   |           |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| <b>Maksa- ja sapiteede häired</b>                     | ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire              | harv <sup>2</sup> | harv <sup>2</sup> |           |
|                                                       | ikterus                                              |                   |                   | harv      |
|                                                       | kolestaas                                            |                   |                   | harv      |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                | 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 |
|                                                       | fotosensibilisatsiooni reaktsioonid                  |                   |                   | harv      |
|                                                       | epidermise toksiline nekrolüüs                       |                   |                   | väga harv |
|                                                       | multiformne erüteem                                  |                   |                   | teadmata  |
| <b>Lihaste, luustiku, side- ja luukoe kahjustused</b> | seljavalu                                            | aeg-ajalt         | aeg-ajalt         |           |
|                                                       | lihasekrambid (krambid 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 <sup>1</sup> |                   | väga harv |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                    | neerukahjustus                                       |                   | aeg-ajalt         | teadmata  |
|                                                       | äge neerupuudulikkus                                 |                   | aeg-ajalt         | aeg-ajalt |
|                                                       | glükosuuria                                          |                   |                   | harv      |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>  | ereksioonihäire                                      | aeg-ajalt         |                   | sage      |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>  | Valu rinna piirkonnas                                | aeg-ajalt         | aeg-ajalt         |           |
|                                                       | gripitaoline haigus                                  | harv              | harv              |           |
|                                                       | valu                                                 | harv              |                   |           |
|                                                       | asteenia (nõrkus)                                    |                   | aeg-ajalt         | teadmata  |
|                                                       | palavik                                              |                   |                   | teadmata  |

|                 |                                                     |           |           |  |
|-----------------|-----------------------------------------------------|-----------|-----------|--|
| <b>Uuringud</b> | 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      |  |

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

<sup>2</sup> Lisateave vt allolevad lõigud.

<sup>a</sup> 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 turuletulekujärgses 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 ajalises seoses telmisartaani kasutamisega täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid. Selle põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

##### Mitte-melanoomne nahavähk

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

##### Soole angioödeem

Pärast angiotensiini II retseptori blokaatorite 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 ([V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

### Sümptomid

Telmisartaani üleannuse kõige silmapaistvamateks nähtudeks on olnud hüpotensioon ja tahhükardia. Samuti on esinenud bradükardiat, pearinglust, oksendamist, kreatiniini sisalduse suurenemist seerumis ja ägedat neerupuudulikkust. Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolüütide vähesus (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ning liigsest diureesist tulenev hüpovoleemia. Üleannuse kõige levinumateks nähtudeks on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihaskrampe ning/või samaaegsel südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide kasutamisel raskendada/tekitada arütmiaid.

### Ravi

Telmisartaani ei saa 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 kreatiniinisaldust 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-d) ja diureetikumid, ATC kood: C09DA07

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

### Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel efektiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite 1. alatüübi (AT<sub>1</sub>) blokaator. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT<sub>1</sub> retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT<sub>1</sub> retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT<sub>1</sub> retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei ole afiinne teiste retseptorite suhtes, kaasaarvatud AT<sub>2</sub> ja teised vähemtuntud AT-retseptorid. Nende retseptorite funktsioon ei ole veel selge, samuti ka mitte nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toimet suureneb. Telmisartaan vähendab plasma aldosterooni sisaldust. Telmisartaan ei inhibeeri vereplasmas reniini ega blokeeriioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), s.o ensüümi, mis lammutab bradükiniini. Seetõttu ei ole tõenäoline bradükiniiniga seotud kõrvaltoimete esinemine.

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

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme neerutuubulites ning suurendavad naatriumi ja kloriidi ekvivalentsete hulkade eritumist. Hüdroklorotiasiidi diureetilise toime tulemusel väheneb plasmaruumala, suureneb reniini aktiivsus plasmas ning suureneb aldosterooni sekretsioon, mille tagajärjel suureneb kaaliumi- ja bikarbonaatide kadu ning väheneb kaaliumisisaldus seerumis. Arvatavasti reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerimise tõttu väldib telmisartaani samaaegne manustamine nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. Hüdroklorotiasiidi manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul ning maksimaalne toime saabub umbes 4 tunni pärast, kusjuures toime püsib ligikaudu 6...12 tundi.

## 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 platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järgselt püsivalt üle 80%.

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

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

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

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

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

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Kardiovaskulaarne preventsioon

ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in *C*ombination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial, jätkuv telmisartaani monoterapia ja ramipriiliga kombinatsioonravi globaalse tulemusnäitaja uuring) uuringus võrreldi telmisartaani, ramipriili ning telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni toimeid kardiovaskulaarsetele lõpptulemustele 25620-l vähemalt 55-aastaselt patsiendil, kelle anamneesis oli südame isheemiatõbi, insult, transitoorne ajuisheemia (TIA, *transient ischemic attack*), perifeersete arterite haigus või 2. tüüpi suhkurtõbi koos tõendatud lõpporgani kahjustusega (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria), mis on kardiovaskulaarsete juhtude riskipopulatsioon.

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

Telmisartaanil täheldati ramipriiliga sarnast toimet esmase koondtulemusnäitaja vähendamises, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli telmisartaani ja ramipriili rühmades sarnane, vastavalt 16,7% ja 16,5%. Riskisuhe telmisartaan vs ramipriil oli 1,01 (97,5% CI 0,93...1,10, p (mittehalvumus) = 0,0019 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 koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduses ei leitud [15,7% telmisartaani rühmas ja 17,0% platseebo rühmas, riskisuhe 0,92 (95% CI 0,81...1,05; p = 0,22)]. Eelnevalt täpsustatud teisese koondtulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne insult, leidis kinnitust telmisartaani kasu platseeboga võrreldes [0,87 (95% CI 0,76...1,00, p = 0,048)]. Kasu kardiovaskulaarse suremuse osas ei leidnud kinnitust (riskisuhe 1,03; 95% CI 0,85...1,24).

Kõha 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 populatsioonis kasutada.

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

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. Üksikasjalikumad teavet leiab teie üldtoodud jaotisest „Kardiovaskulaarne preventsiioon“.

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

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

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

sagedamini kui platseeborühmas.

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

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

#### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

#### Imendumine

Telmisartaan: suukaudse annuse korral saabub telmisartaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Telmisartaani annuste 40 mg ja 160 mg absoluutne biosaadavus oli vastavalt 42% ja 58%. Telmisartaani koosmanustamine toiduga vähendab veidi ravimi biosaadavust ning plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) väheneb 40 mg annuse korral umbes 6% ja 160 mg annuse korral umbes 19%. Kolm tundi pärast manustamist on plasmakontsentratsioonid samasugused, olenemata sellest, kas ravimit manustati koos toiduga või ilma. AUC vähene alanemine ei vähenda arvatavasti ravimi terapeutilist efektiivsust. Korduval manustamisel telmisartaan plasmas märkimisväärselt ei kumuleeru.

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

#### Jaotumine

Telmisartaan seondub tugevalt plasmavalkudega ( $>99,5\%$ ), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Keskmine jaotusruumala on ligikaudu 500 L, mis näitab täiendavat koeseonduvust. Hüdroklorotiasiid seondub 64% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on  $0,8 \pm 0,3$  L/kg.

#### Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel farmakoloogiliselt inaktiivseks atsüülglükuroniidiks. Ainus inimesel määratletud metaboliit on esialgse ühendi glükuroniid. Pärast  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -märgistusega telmisartaani veenisest või suukaudset manustamist elimineerus enamus annusest (>97 %) biliaarse eritumise kaudu väljaheites. Uriinis avastati ainult tühiseid koguseid. Pärast telmisartaani suukaudset manustamist on totaalne plasmakliirens >1500 mL/min. Lõplik poolväärtusaeg on >20 tunni.

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

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaan: suukaudselt manustatud telmisartaani farmakokineetika on annuste vahemikus 20...160 mg mittelineaarne, kusjuures annuste kasvades tõuseb kontsentratsioon plasmas ( $C_{\max}$  ja AUC) rohkem kui proportsionaalselt. 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 vereplasmas on naistel tavaliselt 2...3 korda kõrgem kui meestel. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud naistel siiski oluliselt suuremat vastust vererõhu osas ega ortostaatilise hüpotensiooni sagenemist. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Hüdroklorotiasiidi kontsentratsioon plasmas oli naistel tavaliselt kõrgem kui meestel. See ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

##### Neerukahjustus

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

##### Maksakahjustus

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilisi lisauuringuid fikseeritud kombinatsiooniga annuses 80 mg/25 mg ei ole läbi viidud.

Varasemates prekliinilistes ohutuse uuringutes, kus telmisartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustati normotensiivsetele rottidele ja koertele, ei põhjustanud sellised annused, mis tekitasid plasmas umbes samasugused kontsentratsioonid nagu kliinilise terapeutilise lause 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 suurenemine), reniini

aktiivsuse suurenemine plasmas, jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia ja maolimaskesta kahjustus. Maolimaskesta kahjustusi oli võimalik vältida/leevendada suukaudse füsioloogilise lahuse lisamisega ja loomade grupiviisilise elamapaigutusega. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Nende leidude põhjuseks peetakse telmisartaani farmakoloogilist aktiivsust. 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. Hüdroklorotiasiidi 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**

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

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

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

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

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**



Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

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

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

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada vastavalt CHMP-ga (inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee) kokkulepitud tähtajal.



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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

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

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett.

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

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

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

14 x 1 tablett  
98 x 1 tablett

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



PC  
SN  
NN

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL<br/>BLISTER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS</b> |
|-----------------------------------|

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

|                                |
|--------------------------------|
| <b>2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI</b> |
|--------------------------------|

KRKA

|                         |
|-------------------------|
| <b>3. KÕLBLIKKUSAEG</b> |
|-------------------------|

EXP

|                         |
|-------------------------|
| <b>4. PARTII NUMBER</b> |
|-------------------------|

Lot

|               |
|---------------|
| <b>5. MUU</b> |
|---------------|

Ainult 7 tabletti sisaldavatel blistritel

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

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

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett.

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

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

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

14 x 1 tablett  
98 x 1 tablett

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

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

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

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

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL<br/>BLISTER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS</b> |
|-----------------------------------|

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

|                                |
|--------------------------------|
| <b>2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI</b> |
|--------------------------------|

KRKA

|                        |
|------------------------|
| <b>3. KÕLBIKKUSAEG</b> |
|------------------------|

EXP

|                         |
|-------------------------|
| <b>4. PARTII NUMBER</b> |
|-------------------------|

Lot

|               |
|---------------|
| <b>5. MUU</b> |
|---------------|

Ainult 7 tabletti sisaldavatel blistritel

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletid  
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

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

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett.

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

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

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

14 x 1 tablett  
98 x 1 tablett

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

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Tolucombi 80 mg/25 mg

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

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



|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL<br/>BLISTER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS</b> |
|-----------------------------------|

Tolucombi 80 mg/25 mg tabletid  
telmisartaan/hüdroklorotiasiid

|                                |
|--------------------------------|
| <b>2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI</b> |
|--------------------------------|

KRKA

|                         |
|-------------------------|
| <b>3. KÕLBLIKKUSAEG</b> |
|-------------------------|

EXP

|                         |
|-------------------------|
| <b>4. PARTII NUMBER</b> |
|-------------------------|

Lot

|               |
|---------------|
| <b>5. MUU</b> |
|---------------|

Ainult 7 tabletti sisaldavatel blistritel

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

### **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

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

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

**Tolucombi 80 mg/25 mg tabletid**

telmisartaan/hüdroklorotiasiid

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

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

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

- Telmisartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptorite blokaatoriteks. Angiotensiin II on aine, mida produtseerib inimorganism ja mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaan blokeerib angiotensiin II toime, mistõttu veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.
- Hüdroklorotiasiid kuulub selliste ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks, mis suurendades uriinieritust alandavad vererõhku.

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

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

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

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

##### **Tolucombi't ei tohi võtta**

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

- kui olete üle 3 kuu rase. (Samuti on õigem Tolucombi kasutamisest hoiduda raseduse varajases staadiumis – vt lõiku Rasedus);
- kui teil esinevad rasked maksahäired näiteks kolestaas või sapiteede obstruktsioon (maksast ja sapipõiest sapi väljavoolu häired) või muu raske maksahaigus;
- kui te põete rasket maksahaigust;
- kui te põete rasket neeruhaigust või anuuriat (alla 100 mL uriini ööpäevas);
- kui teie arst on kindlaks teinud, et teie veres on madal kaaliumi või kõrge kaltsiumi sisaldus, mis ei allu ravile;
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui mõni ülalnimetatud seisunditest käib teie kohta, siis rääkige sellest enne Tolucombi võtmist oma arstile või apteekrile.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

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

Enne Tolucombi võtmist pidage nõu oma arstiga kui te võtate:

- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
  - ACE-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 “Tolucombi’t ei tohi võtta”.
- kui te võtate digoksiini.
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasidi võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Tolucombi võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole.

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

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

soovitata kasutada raseduse varajases staadiumis ning seda ravimit ei tohi võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna sel perioodil võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele (vt lõiku Rasedus).

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

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

Juhul kui teil teostatakse kirurgiline operatsioon või te saate tuimastit, peate rääkima arstile, et kasutate Tolucombi't.

Tolucombi võib mustanahalistel patsientidel olla vererõhu alandamisel vähem efektiivne.

### **Lapsed ja noorukid**

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

### **Muud ravimid ja Tolucombi**

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

- liitiumi sisaldavad ravimid, mida kasutatakse mõnda tüüpi depressiooni raviks.
- vere madala kaaliumisisaldusega (hüpokaleemiaga) seotud ravimid nagu teised diureetikumid („vee väljutajad”), lahtistid (nt kastoorõli), neerupealise koore hormoonid (nt prednisoloon), AKTH (hormoon), amfoteritsiin (seentevastane ravim), karbenoksoloon (kasutatakse suuhaavandite raviks), penitsilliin G naatrium (antibiootikum) ning salitsüülhappe ja tema derivaadid.
- 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 spasmi, kusepõie spasmi, astma, merehaiguse, lihasspasmi, Parkinsoni tõve raviks ja anesteesia abistamisel) nagu atropiin ja biperideen.
- amantadiin (ravim, mida kasutatakse Parkinsoni tõve raviks ja ka teatavate viirushaiguste raviks või profülaktikaks).
- teised kõrgvererõhutõve raviks kasutatavad ravimid, kortikosteroidid, valuvaigistid (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA]), vähi, podagra ja liigesepõletiku ravimid.
- kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Tolucombi't ei tohi võtta ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).
- digoksiin.

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

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

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

Te võite Tolucombi't võtta koos toiduga või ilma. Vältige alkoholi tarvitamist, kuni te ei ole sellest arstiga rääkinud. Alkohol võib teie vererõhku rohkem langetada ja/või suurendada pearingluse või nõrkusetunde riski.

### **Rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Kui arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest teatama oma arstile. Tavaliselt soovib arst lõpetada Tolucombi kasutamise enne rasestumist või niipea kui teile saab teatavaks, et olete rase, ning kirjutab teile Tolucombi asemel välja mõne muu ravimi. Tolucombi't ei soovitata kasutada raseduse ajal ning seda ravimit ei tohi võtta kui olete üle 3 kuu rase, kuna kasutatuna pärast 3-ndat raseduskuud võib see põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele.

#### Imetamine

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

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

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

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

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

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

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

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

### **3. Kuidas Tolucombi't võtta**

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

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Püüdke võtta tablett iga päev ühel ja samal kellaajal. Tolucombi't võib võtta koos toiduga või ilma.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga. Oluline on, et võtaksite Tolucombi't iga päev, kuni arst ravi lõpetab.

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

#### **Kui te võtate Tolucombi't rohkem kui ette nähtud**

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

#### **Kui te unustate Tolucombi't võtta**

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

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla raskekujulised ning vajada kohest meditsiinilist sekkumist:**

Kui te täheldate endal mõnda järgmistest sümptomitest, peate otsekohe arstiga konsulteerima:

Sepsis\* (sageli nimetatakse "veremürgistus", mis on raskekujuline infektsioon kogu organismi põletikulise reaktsiooniga), naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem, sh surmaga lõppev), naha pindmisel kihil villide teke ja irdumine (toksiiline epidermaalne nekrolüüs). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-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 Tolucombi puhul.

### **Tolucombi võimalikud kõrvaltoimed:**

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

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

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1000-st):  
Bronhide põletik (bronhiit); kurguvalu, põskkoopapõletik; kusihaappe 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; lihasekrampid; süsteemse erütematoosse luupuse (haigus, mille korral inimese immuunsüsteem ründab tema enese organismi, võib põhjustada liigesevalu, nahalööbeid ja palavikku) aktiveerumine või süvenemine; gripitaoline haigus; valu; kreatiniini, maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

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

### **Telmisartaan**

Ainult telmisartaani kasutataval patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

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

Ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), kuseteede infektsioonid, kusepõie põletik, vere punaliblede arvu vähesus (aneemia), kaaliumi taseme tõus veres, südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia), köha, neerukahjustus (sh äge neerupuudulikkus), nõrkus, köha.

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), vere suhkrusisalduse langus (suhkurtõvega patsientidel), mao häire, ekseem (naha kahjustus), ravimlööve, toksiline nahalööve, kõõlusevalu (kõõlusepõletikuga sarnanevad sümptomid), hemoglobiini (verevalgu) taseme langus, unisus.

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

Kopsukoe progresseeruv armistumine (interstitsiaalne kopsuhaigus)\*\*

Esinemissagedus „teadmata“ (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Soole angioödeem: pärast sarnaste ravimite kasutamist on teatatud sooletursest, 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 kasutataval 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, suur 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 (esinemissagedust 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** ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

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

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

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

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

### **Mida Tolucombi sisaldab**

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

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

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

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja**

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

### **Tootjad**

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

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

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