

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg tabletit

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg tabletit

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 40 mg/12,5 mg tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi 80 mg/12,5 mg tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi 80 mg/25 mg tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 40 mg/12,5 mg tabletti sisältää 90,36 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 80 mg/12,5 mg tabletti sisältää 193,22 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 80 mg/25 mg tabletti sisältää 180,72 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

40 mg/12,5 mg tabletit: toiselta puolelta valkoinen tai luonnonvalkoinen ja toiselta puolelta punainen, mahdollisesti täplikäs, kaksoiskupera, pitkänomainen, päällystämätön kaksikerrostabletti, jonka pituus on noin 13 mm ja leveys 6,2 mm ja jonka punaisella puolella on merkintä ”T1” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

80 mg/12,5 mg tabletit: toiselta puolelta valkoinen tai luonnonvalkoinen ja toiselta puolelta punainen, mahdollisesti täplikäs, kaksoiskupera, pitkänomainen, päällystämätön kaksikerrostabletti, jonka pituus on noin 16,2 mm ja leveys 7,9 mm ja jonka punaisella puolella on merkintä ”T2” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

80 mg/25 mg tabletit: toiselta puolelta valkoinen tai luonnonvalkoinen ja toiselta puolelta keltainen, mahdollisesti täplikäs, kaksoiskupera, pitkänomainen, päällystämätön kaksikerrostabletti, jonka pituus on noin 16,2 mm ja leveys 7,9 mm ja jonka keltaisella puolella on merkintä ”T2” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord (40 mg telmisartaania / 12,5 mg hydroklooritiatsidia ja 80 mg telmisartaania / 12,5 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania.

Kiinteä annosyhdistelmä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord (80 mg telmisartaania / 25 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg -valmistetta (80 mg telmisartaania / 12,5 mg hydroklooritiatsidia) tai aikuisille, joiden verenpaine on aiemmin saatu

hallintaan antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossäätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään yhdistelmään. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmään voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 40 mg telmisartaania sisältävillä tableteilla.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 80 mg telmisartaania sisältävillä tableteilla.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg -valmisteella tai potilaille, joiden verenpainetta on aiemmin saatu hallintaan antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

### Munuaisten vajaatoiminta

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää yhtä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg -tablettia vuorokaudessa.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### lääkät

Annosta ei tarvitse muuttaa.

### Pediatriset potilaat

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -tabletteja säilytetään suljetussa läpipainopakkauksessa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan läpipainopakkauksesta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireenia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

##### Maksan vajaatoiminta

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoituu pääasiassa sappeen. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

##### Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

##### Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (ks. kohta 4.3).

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seurantaa. Tiatsididiureettiin liittyvää atsotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

##### Intravaskulaarinen hypovolemia

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama volyymin ja/tai natriumin vaje. Nämä tilat pitää korjata ennen Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -hoidon aloittamista.

##### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonisuus ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

#### Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käyttöä ei suositella.

#### Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

#### Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa, kun taas insuliinia tai diabeteslääkkeitä ja telmisartaania käyttävillä diabetespotilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurainta pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen sisältämä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

#### Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

##### - Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

##### - Hyperkalemia

Toisaalta Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen telmisartaanikomponentti salpaa angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteella, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä

diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

- Hyponatremia ja hypokloreminen alkaloosi

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen ei ole osoitettu vähentävän tai estävän diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievää, eikä vaadi hoitoa.

- Hyperkalsemia

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

- Hypomagnesemia

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

#### Laktoosimonohydraatti

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi ja/tai harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### Etniset erot

Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin salpaajien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että mustaihaisen verenpainetautia sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

#### Muuta

Kuten minkä tahansa verenpainelääkkeen yhteydessä, liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

#### Yleistä

Yliherkkyyshäiriöt hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla.

SLE-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysreaktio, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

#### Akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa akuutti ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu, ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

## Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuutta on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä (Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord mukaan lukien). Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium, salisyylihappo ja sen johdokset)

Jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumpitoisuuksiin (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporiini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariininatrium)

Jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella em. lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä.

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)

- muutamat psykoosilääkkeet (tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV)

### Digitalisglykosidit

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaalisen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

### Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %). Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

### Muut verenpainelääkkeet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

### Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

Diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

### Metformiini

Metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohappoasidoosiriskin.

### Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

### Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (asetyyilisalisyylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Eräässä tutkimuksessa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramiprilaatin

AUC<sub>0-24</sub>- ja C<sub>max</sub>-arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

#### Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

#### Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)

Virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säättämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta.

#### Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoitoa), seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säätää vastaavasti.

#### Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

#### Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

#### Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuais eritystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini.

Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa riittävästi tietoja Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen



raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumariskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiata) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

### Imetys

Koska Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteeseen käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteeseen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Muu hoito turvallisemmaksi tiedetyllä valmisteella on suositeltavaa, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai keskoslapsi.

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteeseen käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta tai uneliaisuutta saattaa satunnaisesti esiintyä käytettäessä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

## Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteella oli samaa luokkaa kuin käytettäessä telmisartaania yksin. Satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa oli mukana 1 471 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiota (835) tai pelkästään telmisartaania (636).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ja profiili Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg -valmisteella oli samaa luokkaa kuin Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg -valmisteella.

Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

## Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ( $p \leq 0,05$ ) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -hoidon aikana.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Infektiot

Harvinainen: Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus

### Immuunijärjestelmä

Harvinainen: SLE:n (systeminen lupus erythematosus) paheneminen tai aktivoituminen<sup>1</sup>

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Hypokalemia  
Harvinainen: Hyperurikemia, hyponatremia

### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: Ahdistuneisuus  
Harvinainen: Masennus

### Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus  
Melko harvinainen: Synkopee, tuntoharha  
Harvinainen: Unettomuus, unihäiriö

### Silmät

Harvinainen: Näköhäiriö, näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin		
	Melko harvinainen:	Kiertohuimaus
Sydän		
	Melko harvinainen:	Takykardia, rytmihäiriöt
Verisuonisto		
	Melko harvinainen:	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Melko harvinainen:	Dyspnea
	Harvinainen:	Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhkopöhö)
Ruoansulatuselimistö		
	Melko harvinainen:	Ripuli, suun kuivuminen, ilmavaivat
	Harvinainen:	Vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu, gastriitti
Maksa ja sappi		
	Harvinainen:	Epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö <sup>2</sup>
Iho ja ihonalainen kudος		
	Harvinainen:	Angioedeema (myös kuolemaan johtava), punoitus, kutina, ihottuma, liihakiloilu, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Melko harvinainen:	Selkäkipu, lihasspasmit, lihaskipu
	Harvinainen:	Nivelkipu, lihaskrampit, kipu raajassa
Sukupuolielimet ja rinnat		
	Melko harvinainen:	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Melko harvinainen:	Rintakipu
	Harvinainen:	Influenssan kaltainen sairaus, kipu
Tutkimukset		
	Melko harvinainen:	Veren virtsahappopitoisuuden nousu
	Harvinainen:	Veren kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

1: perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon

2: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

#### *Lisätietoa yksittäisistä komponenteista*

Ne haittavaikutukset, joita on aiemmin raportoitu yksittäisten komponenttien yhteydessä, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

#### Telmisartaani:

Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean

sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

#### Infektiot

Melko harvinainen: Ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus mukaan lukien  
Harvinainen: Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis<sup>3</sup>

#### Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Anemia  
Harvinainen: Eosinofilia, trombosytopenia

#### Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Hyperkalemia  
Harvinainen: Hypoglykemia (diabeetikot)

#### Sydän

Melko harvinainen: Bradykardia

#### Hermosto

Harvinainen: Uneliaisuus

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Yskä  
Hyvin harvinainen: Interstitiaalinen keuhkosairaus<sup>3</sup>

#### Ruoansulatuselimistö

Harvinainen: Vatsavaivat

#### Iho ja ihonalainen kudos

Harvinainen: Ihottuma, lääkeihottuma, toksinen ihottuma

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: Nivelrikko, jännekipu

#### Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien)

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Astenia

#### Tutkimukset

Harvinainen: Hemoglobiiniarvon pieneneminen

3: lisäkuvaukset, katso alakohta ”*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*”

#### Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa nestevajausta, mikä saattaa johtaa elektrolyytitasapainon häiriöön (ks. kohta 4. 4).

Hydroklooritiatsidia pelkästään käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon:

Infektiot	
Tuntematon:	Sylkirauhastulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyypit)	
Tuntematon:	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	
Harvinainen:	Trombosytopenia (johon joskus liittyy purppura)
Tuntematon:	Aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon:	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
Umpieritys	
Tuntematon:	Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen:	Hypomagnesemia
Harvinainen:	Hyperkalsemia
Hyvin harvinainen:	Hypokloreeminen alkaloosi
Tuntematon:	Anoreksia, ruokahalun väheneminen, elektrolyyttihäiriö, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypovolemia
Psyykkiset häiriöt	
Tuntematon:	Rauhattomuus
Hermosto	
Harvinainen:	Päänsärky
Tuntematon:	Hutera olo
Silmät	
Tuntematon:	Näkökentän keltaisuus, akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma
Verisuonisto	
Tuntematon:	Nekrotisoiva verisuonitulehdus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi
Tuntematon:	Haimatulehdus, vatsavaiva
Maksa ja sappi	
Tuntematon:	Hepatosellulaarinen keltaisuus, kolestaaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	
Tuntematon:	Lupus-tyyppinen oireyhtymä, valoherkkyysreaktiot, ihovaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon:	Heikkous
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon:	Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, glukosuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	

Tuntematon: Kuume

Tutkimukset

Tuntematon: Triglyseridiarvojen nousu

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epänormaali maksan toiminta/ maksan toimintahäiriö:

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa / maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Sepsis:

PRoFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. kohta 5.1).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan varmistettu.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Telmisartaanin yliannostuksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialysissä.

### Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannostuksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu. Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yliannostuksen yleisimpiä oireita ja merkkejä ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

### Hoito

Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemodialysillä. Potilasta tulee seurata tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai

mahahuuhdeltu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC koodi: C09DA07

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord -tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen alenemisen koko terapeuttisella annosalueella.

#### Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin alatyypin 1 (AT<sub>1</sub>) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT<sub>1</sub>-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT<sub>2</sub>- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuuksia. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

Terveille vapaaehtoisille annettu 80 mg:n annos telmisartaania estää lähes täydellisesti angiotensiini II:n verenpainetta nostavan vaikutuksen. Verenpaineen nousua estävä vaikutus säilyy yli 24 tuntia ja on mitattavissa vielä 48 tuntiin asti.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanisme ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6–12 tuntia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Essentiaalisen hypertension hoito

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävän neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaiheessa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa

tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Telmisartaanin verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa (n = 687 potilasta, joita arvioitiin tehon suhteen) potilailla, jotka eivät saaneet vastetta 80 mg/12,5 mg yhdistelmästä, osoitettiin 80 mg/25 mg yhdistelmähoidon lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta 2,7/1,6 mmHg:lla (SBP/DBP) verrattuna jatkuvaan 80 mg/12,5 mg yhdistelmähoidoon (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta). Jatkotutkimuksessa 80/25 mg yhdistelmällä verenpaine aleni edelleen (johtaen kaiken kaikkiaan 11,5/9,9 mmHg:n (SBP/DBP) laskuun).

Kahden samanlaisen 8 viikon lumekontrolloidun kliinisen kaksoissokkotutkimuksen vs. valsartaani/hydroklooritiatsidi 160 mg/25 mg yhdistetyssä analyysissä (n = 2 121 potilasta, joita arvioitiin tehon suhteen) osoitettiin merkittävästi suurempi 2,2/1,2 mmHg:n (SBP/DBP) verenpainetta alentava vaikutus (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta) telmisartaani/hydroklooritiatsidi 80/25 mg kombinaation eduksi.

Telmisartaanihoidon keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

ONTARGET tutkimuksessa (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmänvaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai vanhempia, ja joilla oli todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus, TIA, perifeerinen valtimotauti, tai tyypin 2 diabetes, johon liittyy merkkejä kohde-elin vaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n = 8 542), ramipriili 10 mg (n = 8 576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n = 8 502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93–1,10, p-arvo (noninferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Kokonaiskuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90–1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0,0004)]. Tämä päätetapahtuma oli ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

TRANSCEND-tutkimuksessa ACE:n estäjille intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen



sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80 mg (n = 2 954) tai lumelääkettä (n = 2 972), molemmat standardihoidon lisäksi. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta ja 8 kuukautta. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoinfarkti tai sairaalahoitoon johtava kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi [15,7 % telmisartaaniryhmässä ja 17,0 % lumeryhmässä, riskisuhde 0,92 (95 % luottamusväli 0,81–1,05, p = 0,22)]. Telmisartaanilla oli näyttöä hyödystä etukäteen määriteltyyn toissijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) lumelääkkeeseen verrattuna [0,87 (95 % luottamusväli 0,76–1,00, p = 0,048)]. Sydän- ja verisuonikuolleisuuteen ei saatu näyttöä hyödystä (riskisuhde 1,03, 95 % luottamusväli 0,85–1,24).

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla.

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai kokonaiskuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

PRoFESS-tutkimuksessa ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 %:n luottamusväli 1,00–2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsis-tapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %) [RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14–3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyi telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. Katso yksityiskohtaisemmat tiedot kohdasta ”Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy”.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisiin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksisen telmisartaani/hydroklooritiatsidihdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\ 000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23-1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68-4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7-2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0-4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7-10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset telmisartaani/hydroklooritiatsidihdistelmän käytöstä hypertension hoitoon kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokineetiikkaan terveillä henkilöillä.

### Imeytyminen

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan 0,5–1,5 tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmaan toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: Telmisartaanin ja hydroklooritiatsidin oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1–3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuaiserytykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

### Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68 prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

### Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyglukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti. Telmisartaanin <sup>14</sup>C-merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta

radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 -isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan.

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu ihmisessä.

#### Eliminaatio

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta <sup>14</sup>C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan.

Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250–300 ml/min. Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10–15 tuntia.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telmisartaani: Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20–160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa ( $C_{max}$  ja AUC).

Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka on lineaarinen.

#### Ikäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

#### Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2–3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkittävästi lisääntynyttä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen. Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaiseritys ei vaikuta telmisartaanin puhdistumaan. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min, keskiarvo noin 50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on jonkin verran kokemusta, jonka perusteella annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Telmisartaani ei ole poistettavissa verestä hemodialyysillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu. Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

#### Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 %:iin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ylimääräisiä prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 80 mg/25 mg kiinteällä annosyhdistelmällä - valmisteella.

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensioiville rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeuttisella annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeuttiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptorisaalpaajien prekliinisistä tutkimuksista, olivat punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuoksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista.

Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa in vitro eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä. Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisesta vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa. Laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisillä ei kuitenkaan ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosimonohydraatti  
Mannitoli  
Natriumhydroksidi  
Meglumiini  
Povidoni (K30)  
Magnesiumstearaatti  
Natriumstearyylifumaraatti  
Punainen rautaoksidi (E172) [40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg tabletit]  
Keltainen rautaoksidi (E172) [80 mg/25 mg tabletit]

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

36 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg tabletit	33117
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/12,5 mg tabletit	33118
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Accord 80 mg/25 mg tabletit	33119

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.04.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.03.2019