

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 40 mg/5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 168,64 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sinine ja valge ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, mille ühele küljele on graveeritud toote kood A1 ning teisele küljele firma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanuil:

Lisaravi

Onduarp on näidustatud täiskasvanuile, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiiniga.

Asendusravi

Täiskasvanud patsiendid, kes võtavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Onduarp'i, mis sisaldab samade komponentide annuseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Onduarp tablettide soovituslik annus on üks tablett ööpäevas.

Onduarp maksimaalne soovituslik annus on 80 mg/10 mg, üks tablett ööpäevas.

Onduarp on näidustatud pikaajaliseks raviks.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suureneneda, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist (vt lõik 4.5).

Lisaravi

Onduarp 40 mg/5 mg tablette võib kasutada patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud ainult amlodipiini 5 mg annusega.

Enne fikseeritud annuste kombinatsioonile üleviimist soovitatakse komponentide annuste (st amlodipiini ja telmisartaani) individuaalset tiitrimist. Kliinilise sobivuse korral võib kaalutleda otsest üleviimist monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Patsiendid, keda on ravitud 10 mg amlodipiiniga ja kel esineb mõni annuse suurusest olenev kõrvaltoime – nt turse –, võib üle viia Onduarp annusele 40 mg/5 mg üks kord ööpäevas, vähendades seega amlodipiini annust, ilma et väheneks üldine oodatav antihüpertensiivne ravivastus.

Asendusravi

Patsiendid, kes saavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Onduarp tablette üks kord ööpäevas, mis sisaldavad samasuguse annuse kumbagi komponenti, mis parandab mugavust ja ravisoostumust.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusastme neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annustamist kohandada. Raskekujulise neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud. Onduarp kasutamisel sellistel patsientidel soovitatakse ettevaatust, kuna amlodipiini ja telmisartaani ei ole dialüüsitavad (vt ka lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsientidele ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on telmisartaani kasutamine koos aliskireeniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge või keskmise raskusastme maksakahjustusega patsientidele tuleb Onduarp'i manustada ettevaatusega. Telmisartaani annus ei tohi ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Onduarp on vastunäidustatud raskekujulise maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

Onduarp ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Onduarp'i võib võtta toidust olenemata. Onduarp'i soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihüdropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Sapiteede obstruktiivsed häired ja raskekujuline maksakahjustus
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Raskekujuline hüpotensioon
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste)
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

Telmisartaani kasutamine koos aliskireeniga on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil raseduse ajal

kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaan elimineerub enamal jaol sapiga. Võib oodata, et sapiteede obstruktiivse häire või maksapuudulikkusega patsientidel esineb vähenenud kliirens. Lisaks – nagu kõigi kaltsiumi antagonistide puhul – on amlodipiini poolväärtusaeg maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pikenenud ning annustamissoovitusi ei ole kehtestatud.

Seetõttu tuleb sellistel patsientidel Onduarp'i kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui patsiente, kel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos, ravitakse reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega, esineb raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse suurenenud risk.

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui Onduarp'i kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus Onduarp kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidele.

Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüpovoleemia

Patsientidel, kel on vereruumala ja/või naatriumi sisaldus veres vähenenud – nt tugeva diureetilise ravi, toidusoola piiramise, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel –, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Neid seisundeid tuleb enne telmisartaani manustamist korrigeerida. Kui Onduarp'iga kaasneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada lamavasse asendisse ja kui vajalik, siis infundeerida veeni füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Kui vererõhk on stabiliseerunud, võib ravi jätkata.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi kahekordne blokaad

Telmisartaani kasutamine kombinatsioonis aliskireeniga on suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel on täheldatud tundlikel inimestel hüpotensiooni, sünnikoopi, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni muutusi (sh ägedat neerupuudulikkust), eriti seda süsteemi mõjutavate ravimitega kombineerimisel. Seega ei soovitata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi kahekordset blokeerimist (nt telmisartaani manustamist koos teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokaatoritega). Kui selliste ravimite samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, soovitatakse neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida.

Teised reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamisega kaasnenud äge hüpotensioon, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiini süsteemi inhibeerimise kaudu. Seega ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Ebastabiilne stenokardia, äge müokardiinfarkt

Puuduvad andmed, mis toetaksid Onduarp kasutamist ebastabiilse stenokardia puhul ja müokardiinfarkti ajal või ühe kuu jooksul pärast seda.

Südamepuudulikkus

Amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud uuringutes (PRAISE-2), millesse olid kaasatud NYHA III ja IV klassi mitte-isheemilise etioloogiaga südamepuudulikkusega patsiendid, kaasnes amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta, ehkki platseeboga võrreldes ei esinenud märkimisväärt erinevust südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduse osas (vt lõik 5.1).

Insuliini või suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkurtõve patsiendid

Neil patsientidel võib telmisartaan raviga kaasneda hüpotglükeemia. Seega tuleb neil patsientidel kaalutleda korralist vereglükoosi taseme jälgimist. Vastaval näidustusel võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastase ravimi annuse kohandamine.

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavad ravimid võivad põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemia võib lõppeda surmaga eakatel patsientidel, neerupuudulikkuse või suhkurtõvega patsientidel, samaaegselt teisi potentsiaalselt kaaliumi taset tõstvaid ravimeid kasutavatel ja/või kaasuvate kaaliumi taset tõstvate seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Hüperkaleemia peamiseks riskifaktoriteks tuleb pidada:

- suhkurtõbe, neerukahjustust, vanust (>70 aasta)
- kombinatsiooni vähemalt ühe teise reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustava ravimi või kaaliumi sisaldava toidulisandiga. Ravimid või ravimite terapeutilised grupid, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim.
- kaasuvad raskendavad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakude lahustumine (nt äge jäsme isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Sellistel patsientidel tuleb kaaliumi taset seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Sorbitool

See ravim sisaldab sorbitooli (E420). Patsiendid, kel esineb harvaesinev pärilik fruktoosi talumatuse häire, ei tohi Onduarp'i kasutada.

Muud

Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu alandamine isheemilise kardiomüopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud selle fikseeritud annustega kombinatsiooni kahe komponendi vahel mingeid koostoimeid.

Kombinatsiooniga sageli esinevad koostoimed

Ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel võib Onduarp vererõhku langetav toime tugevneda.

Vererõhku langetava potentsiaaliga ravimid

Farmakoloogilistel omadustel põhinevalt võib oodata, et järgnevad ravimpreparaadid võivad potentseerida kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh Onduarp hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib alkohol süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Telmisartaani ja aliskireeni kombinatsioon on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele ning on mittesoovitav teistele patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumi lisandid

Angiotensiin II retseptori antagonistid nagu telmisartaan nõrgendavad diureetikumi poolt esile kutsutud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid, ning kaaliumi lisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi sisalduse tõusu seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja mõõtes sageli kaaliumi sisaldust seerumis.

Liitium

Samaaegse liitiumi ja angiotensiini konverteasi inhibiitorite ning angiotensiin II retseptori antagonistide, sh telmisartaani, kasutamise ajal on täheldatud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist. Kui osutub vajalikuks sellise kombinatsiooni kasutamine, soovitatakse liitiumi kontsentratsiooni seerumis hoolikalt jälgida.

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet. Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakatel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi inhibiitorite manustamine põhjustada täiendavat neerufunktsiooni halvenemist, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni kasutada ettevaatlikult, eriti eakatel. Patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning arvestada neerufunktsiooni jälgimise vajadusega pärast kaasuva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Ramipriil

Ühes uuringus, milles manustati samaaegselt telmisartaani ja ramipriili, oli tulemuseks ramipriili ja ramipriilaadi AUC_{0-24} ja C_{max} kuni 2,5-kordne tõus. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Digoksiin

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

Amlodipiiniga seotud kõrvaltoimed

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid:

CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini samaaegsel kasutamisel noortel patsientidel ja diltiaseemi samaaegsel kasutamisel eakatel tõusis amlodipiini kontsentratsioon plasmas vastavalt 22% ja 50%. Siiski ei ole selle leiu kliiniline tähendus teada. Ei saa välistada, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (st ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) võivad tõsta amlodipiini kontsentratsiooni plasmas suuremal määral kui diltiaseem. Amlodipiini tuleb koos CYP3A4 inhibiitoritega kasutada ettevaatlikult. Ometi ei ole registreeritud mingeid kõrvaltoimeid, mis oleksid omistatavad sellisele koostoimele.

CYP3A4 indutseerijad:

Puuduvad andmed toime kohta, mida CYP3A4 indutseerijad võiksid avaldada amlodipiinile. Samaaegne CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiini, naistepuna) kasutamine võib põhjustada amlodipiini kontsentratsiooni langust plasmas.

Greipfruut ja greipfruudi mahl

240 ml greibimahla samaaegsel manustamisel amlodipiini 10 mg ühekordse suukaudse annusega 20 tervele vabatahtlikule ei esinenud märkimisväärset toimet amlodipiini farmakokineetilistele omadustele. Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole patsientidele siiski soovitatav kuna greipfruut ja greipfruudimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Simvastatiit

Amlodipiini ja simvastatiini 80 mg korduvate annuste koosmanustamise tagajärjel tõusis simvastatiini kontsentratsioon kuni 77%, võrreldes ainult simvastatiiniga. Seega tuleb piirata simvastatiini annust patsientidel, kes saavad 20 mg amlodipiini ööpäevas.

Muud

Amlodipiini on ohutult manustatud koos digoksiini, varfariini, atorvastatiini, antatsiidide (alumiiniumhüdroksiidi geel, magneesiumhüdroksiid, simetikoon), tsimetidiini, tsüklosporiini, antibiootikumide ja suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimitega. Amlodipiini ja sildenafili kombinatsiooni manustamisel avaldas kumbki ravim iseseisvalt omaenda vererõhku langetavat toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Onduarp kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid piisavalt. Reproduktiivse toksilisuse uuringuid loomadel ei ole TWINSTA'ga läbi viidud.

Telmisartaan

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

Telmisartaani uuringud loomadel on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski pärast AKE inhibiitorite toimet raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole olnud otsustav, kuid siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. Samas kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid viia üle alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mis omavad tõestatud ohutusprofiili raseduse ajal kasutamiseks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonisti ravi toime raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustavad inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperekaleemia) (vt lõik 5.3). Kui angiotensiin II retseptori antagonistide toime peaks esinema alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav läbi viia neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Väikelapsi, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult jälgida võimaliku hüpotensiooni osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Andmed, mis on saadud selle ravimiga läbiviidud uuringutest piiratud arvuga rasedatel, ei ole näidanud, et amlodipiin või teised kaltsiumi retseptori antagonistid avaldaksid kahjulikku toimet loote tervisele. Siiski esineb pikenenud sünnituse risk.

Imetamine

Kuna telmisartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, ei soovitata Onduarp'i sel perioodil kasutada ning tuleks eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud – eriti, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Fertiilsus

Fikseeritud annuste kombinatsiooni või üksikute komponentide kohta kontrollitud kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eraldi reproduktiivtoksisuse uuringuid telmisartaani ja amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil mingeid toimeid meeste ega naiste viljakusele. Samuti ei tuvastatud amlodipiinil mingeid toimeid meeste ja naiste viljakusele (vt lõik 5.3).

Seoses kaltsiumikanali blokaatoritega on prekliinilistes ja *in vitro* uuringutes täheldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peades, mis võivad kahjustada viljastamist. Selle kliinilist tähendust ei ole tõestatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Onduarp'il on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal esineda kõrvaltoimed nagu sünnikoop, unisus, pearinglus või peapööritus (vt lõik 4.8). Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitsemisel.

Kui patsientidel esinevad sellised kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Onduarp ohutust ja taluvust hinnati viies kontrollitud kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud üle 3 500 patsiendi, kellest üle 2 500 said telmisartaani kombinatsioonis amlodipiiniga.

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks on pearinglus ja perifeersed tursed. Harva võib esineda raskekujuline sünnikoop (vähem kui ühel 1 000 patsiendist).

Koondtabelina loetletud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedustele, rakendades järgmist traditsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			tsüstiit
Psühhiaatrilised häired			depressioon, ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired	pearinglus	unisus, migreen, peavalu, paresteesia	sünnikoop, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia, maitsehäired, treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused		peapööritus	
Südame häired		bradükardia, südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		köha	
Seedetrakti häired		kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus	oksendamine, igemete hüpertroofia, düspepsia, suukuivus
Naha ja nahaaluskude kahjustused		sügelus	ekseem, erüteem, lööve
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused		liigesevalu, lihasspasmid (jalakrambid), lihasvalu	seljavalu, valu jäsemes (jalavalu)
Neerude ja kuseteede häired			ööine urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		erektiioonihäired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	perifeerne turse	asteenia, valu rinna piirkonnas, väsimus, tursed	haiglane enesetunne
Uuringud		suurenenud maksaensüümide aktiivsus	kusihappe kontsentratsiooni tõus veres

Täiendav teave üksikkomponentide kohta

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt täheldatud seoses ühega üksikkomponentidest (telmisartaani või amlodipiiniga), võivad olla ka Onduarp potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole tuvastatud kliinilistes uuringutes ega registreerimisjärgselt.

Telmisartaan

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt:	ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit, kuseteede infektsioon, sh tsüstiit
Harv:	sepsis, sh surmaga lõppev ¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt:	aneemia
Harv:	trombotsütopeenia, eosinofiilia

Immuunsüsteemi häired

Harv:	ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon
-------	--

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Silma kahjustused

Harv:	nägemishäire
-------	--------------

Südame häired

Harv:	tahhükardia
-------	-------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	düspnoe
------------	---------

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt:	meteorism
Harv:	ebamugavustunne kõhus

Maksa ja sapiteede häired

Harv:	maksafunktsiooni hälve, maksa häire ²
-------	--

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt:	liigihigistamine
Harv:	angioödeem (letaalse lõppega), ravimlööve, toksiline nahalööve, urtikaaria

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv:	kõõlusevalu (tendiniiditaolised sümptomid)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv:	gripitaoline haigus
-------	---------------------

Uuringud

Aeg-ajalt:	kreatiniini tõus veres
Harv:	kreatiinfosfokinaasi tõus veres, hemoglobiini vähenemine

¹: selline juhtum võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga.

²: enamus müügil järgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid seoses telmisartaaniga esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: leukotsüpeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: hüpoglükeemia

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: meeleoluhäired

Harv: segasusseisund

Närvisüsteemi häired

Väga harv: ekstrapüramidaalsündroom

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemiskahjustus

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus

Südame häired

Väga harv: müokardiinfarkt, arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendusarütmia

Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, riniit

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: sooletegevuse muutus

Väga harv: pankreatiit, gastriit

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti seotud kolestaasiga)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liigne higistamine
eksanteem

Väga harv: angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, fotosensitiivsus

Neeru-ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: urineerimishäired, suurenenud urineerimissagedus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: valu

Uuringud

Aeg-ajalt: kaalutõus, kaalulangus

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannuse nähud ja sümptomid on arvatavasti kooskõlas liigsete farmakoloogiliste toimetega. Telmisartaani üleannustamise kõige silmapaistvamateks nähtudeks on arvatavasti hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia, pearinglus, kreatiniini tõus seerumis ning samuti on täheldatud ägedat neerupuudulikkust.

Amlodipiini üleannuse tulemuseks võivad olla liigne perifeerne vasodilatatsioon ja reflektoorne tahhükardia. On täheldatud märkimisväärsel ja arvatavasti pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini ja hõlmates letaalse lõppega šokki.

Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi oleneb sellest, kui kaua on möödunud ravimi manustamisest, ja sümptomite raskusastmest. Soovitavateks abinõudeks on oksendamise esile kutsumine ja / või maoloputus. Aktiveeritud söest võib abi olla nii telmisartaani kui amlodipiini üleannuse ravis.

Sageli tuleb jälgida elektrolüüte ja kreatiniini seerumis. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada lamavasse asendisse, jäsmed kõrgemal, ning taastada liigesti soola kontsentratsioon ja vereruumala. Tuleb alustada toetusravi. Kasulikuks võib osutada veenisisene kaltsiumglükonaadi manustamine, et muuta kaltsiumikanali blokaadi toime pöörduvaks. Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB04

Onduarp[®] is on ühendatud kaks antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendav vererõhku reguleeriv mehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide puhul: angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaan ja dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaator amlodipiin.

Nende ainete kombinatsioon omab summeerunud antihüpertensiivset toimet, vähendades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi.

Onduarp, manustatuna üks kord ööpäevas, kutsub esile efektiivse ja püsiva vererõhu languse 24-tunnilise terapeutilise annustamisvahemiku jooksul.

Telmisartaan

Telmisartaan on suukaudselt toimiv ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (AT₁ tüübi) antagonist. Telmisartaan tõrjub angiotensiin II väga kõrge afiinsusega välja selle seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teada olevate toimete eest. Telmisartaan ei oma mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptoril. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁ retseptoriga. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sh AT₂ ega teiste, vähem spetsiifiliste AT retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole teada, nagu pole teada ka nende võimalikust ülestimuleerimisest tulenev toime angiotensiin II poolt, mille kontsentratsiooni telmisartaan tõstab. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri reniini inimplasmas ega blokeeri ionkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat

ensüümi (kininaas II), mis on ka bradükiniini lõhustav ensüüm. Seega ei ole oodata bradükiniinist vahendatud kõrvaltoimete potentseerumist.

Inimestel inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II poolt esile kutsutud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ning on mõõdetav veel kuni 48 tunni pärast.

Pärast telmisartaani esimest annust ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Vererõhu maksimaalne langus saabub tavaliselt 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning püsib pikaajalise ravi jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib ühtlasena 24 tundi pärast annustamist, mille hulka kuuluvad ka viimased 4 tundi enne järgmist annust, mida on tõestanud ambulatoorsed vererõhu mõõtmised. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhtarvud, mis on olnud järjekindlalt üle 80% pärast telmisartaani 40 ja 80 mg annuseid platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Süstoolse vererõhu (SVR) esialgse väärtuse saavutamiseks kuluva aja suhtes esineb ilmne kalduvus annuse suurusest sõltuvusele. Selles osas ei ole diastoolset vererõhku (DVR) puudutavad andmed kooskõlas.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab telmisartaan nii süstoolset kui diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime lisandumine tema hüpotensiivsele toimele vajab veel määratlemist. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate (tõestatud kliinilistes uuringutes, milles võrreldi telmisartaani amlodipiini, atenoolooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga) puhul täheldatuga.

Pärast telmisartaanravi järsku lõpetamist taastub järk-järgult mitme päeva jooksul ravieelne vererõhk, ilma et esineks hüpertensiooni tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt telmisartaani ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid, esines kuiv köha telmisartaanravi saanud patsientidel tunduvalt harvemini.

Amlodipiin

Amlodipiin on kaltsiumioonide sisenevise inhibiitor dihidropüridiini rühmast (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihastes. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele, mille tulemuseks on veresoonte perifeerse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Eksperimentaalandmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt vaskulaarselektiivne, avaldades tugevamat toimet veresoonte silelihasrakkudele kui südamelihase rakkudele.

Hüpertensiooniga patsientidel tagab annustamine üks kord ööpäevas kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui seisvas asendis kogu ööpäeva jooksul. Kuna ravimi toime saabub aeglaselt, siis amlodipiini manustamisega ei kaasne ägedat hüpertensiooni.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel põhjustasid amlodipiini terapeutilised annused neeruveresoonte resistentsuse vähenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiirenemist ning efektiivset plasmavoogu neerudes, ilma filtratsiooni fraktsiooni muutuse või proteiinuuriata.

Amlodipiiniga ei ole kaasnenud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega plasma lipiidide taseme muutusi, mistõttu ta sobib kasutamiseks astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja koormuspõhised kontrollitud kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitasid, et amlodipiin ei põhjusta

südamepuudulikkuse kliinilist halvenemist, mida mõõdeti koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hindamiseks, kes said digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud suremuse riski ega südamepuudulikkuse kombineeritud suremuse ja haigestumuse riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega ja ilma kaasuvale isheemiatõvele osutavate kliiniliste sümptomite ja objektiivsete leidudeta patsientidega läbiviidud amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud jätku-uuringutes (PRAISE-2), kus patsiendid said AKE inhibiitorite, digitaalse ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei omanud amlodipiin toimet üldisele kardiovaskulaarsele suremusele. Samal populatsioonil kaasnes amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta, vaatamata asjaolule, et platseeboga võrreldes ei täheldatud mingit olulist erinevust südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduses.

Telmisartaan/Amlodipiin

1 461 kerge või keskmise raskusastmega hüpertensiooniga (keskmine diastoolne vererõhk istudes ≥ 95 ja < 119 mmHg) patsientidel läbiviidud 8-nädalase kestusega mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud paralleelsete gruppidega faktoriaaluuringus oli Onduarp'iga kombinatsioonannusega ravi tulemuseks oluliselt suurem diastoolse ja süstoolse vererõhu langus ning kiirem reguleerimine kui vastavate komponentide monoterapia puhul.

Onduarp'iga esinesid süstoolse/diastoolse vererõhu annuse suuruselt olenevad langused terapeutilise annuse ulatuses: $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) ja $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoolse vererõhu langus alla 90 mmHg saavutati vastavalt 71,6%, 74,8%, 82,1% ja 85,3%-l patsientidest. Väärtused on kohandatud vastavalt algväärtusele ja riigile.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saabus 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Keskmise või raske astme hüpertensiooniga (DVR ≥ 100 mmHg) 1 050 patsiendiga alagrupist esines 32,7...51,8%-l piisav ravivastus kas telmisartaani või amlodipiini monoterapiale. Täheldatud keskmised muutused süstoolses/diastoolses vererõhus kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas amlodipiini 5 mg ($-22,2/-17,2$ mmHg annusega 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg annusega 80 mg/5 mg), olid võrreldavad või suuremad kui amlodipiini 10 mg annusega ($-21,0/-17,6$ mmHg), ning nendega kaasnes oluliselt vähem turseid (1,4% annusega 40 mg/5 mg; 0,5% annusega 80 mg/5 mg; 17,6% amlodipiini 10 mg annusega).

Automatiseeritud ambulatoorne vererõhu kontrollimine (AVRK), mis viidi läbi 562 patsiendiga alagrupil, kinnitas samu tulemusi, mida täheldati statsionaarselt süstoolse ja diastoolse vererõhu languse osas kogu ööpäevase manustamisvahelise perioodi jooksul.

Ühes edasises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivselt kontrollitud paralleelgruppidega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 1 097 kerge kuni raskekujulise hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 5 mg annusele, manustati patsientidele Onduarp'i (40 mg/5 mg või 80 mg/5 mg) või amlodipiini üksikult (5 või 10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises ($-13,6/-9,4$ mmHg ja $-15,0/-10,6$ mmHg 40 mg/5 ja 80 mg/5 mg puhul *versus* $-6,2/5,7$ mmHg ja $-11,1/-8,0$ mmHg amlodipiini 5 mg ja 10 mg puhul) mõlemast amlodipiini monoterapiast annusest ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu reguleerimise suhtarvud, võrreldes vastavate monoterapiatega (56,7% ja 63,8% kombinatsioonidega 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg *versus* 42% ja 56,7% amlodipiini annustega 5 mg ja 10 mg). Tursete määrad olid kombinatsioonidel 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg oluliselt madalamad kui 10 mg amlodipiinil (vastavalt 4,4% ja 24,9%).

Ühes teises mitmekeskeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivselt kontrollitud paralleelgruppidega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 947 kerge- kuni raskekujulise hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 10 mg annusele, manustati patsientidele Onduarp'i (40 mg/10 mg või 80 mg/10 mg) või amlodipiini üksikult (10 mg). Pärast 8 ravinäädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises ($-11,1/-9,2$ mmHg ja $-11,3/-9,3$ mmHg vastavalt 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg puhul *versus* $-7,4/-6,5$ mmHg amlodipiini 10 mg puhul) ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu normaliseerumise suhtarvud, võrreldes monoteraapiaga (63,7% ja 66,5% kombinatsioonidega 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg *versus* 51,1% 10 mg amlodipiiniga).

Kahes vastavas avatud pikaajalises jätku-uuringus, mis kestsid täiendava 6 kuu jooksul, säilis Onduarp toime uuringuperioodi jooksul. Lisaks tõestati, et mõnedel patsientidel, kel ei esinenud piisavat ravivastust kombinatsioonile Onduarp 40 mg/10 mg, esines täiendav vererõhu langus Onduarp annuse suurendamisel kombinatsioonini 80 mg/10 mg.

Onduarp kliinilise uuringu programmis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus madal – ainult 12,7%-l ravitud patsientidest esines kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid perifeersed tursed ja pearinglus, vt ka lõik 4.8. Täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida võis oodata komponentide telmisartaani ja amlodipiini ohutusprofiilidest. Mingeid uusi ega raskekujulisemaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Tursetega seotud juhtumid (perifeerne turse, generaliseerunud turse ja turse) olid järjekindlalt harvemad Onduarp-ravi saanud patsientidel, võrreldes nendega, kes said 10 mg amlodipiini. Faktoriaalse kavandiga uuringus olid tursete määrad 1,3% Onduarp 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg puhul, 8,8% Onduarp 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg puhul ning 18,4% amlodipiini 10 mg puhul. Patsientidel, keda ei kontrollitud 5 mg amlodipiiniga, olid tursete määrad 4,4% kombinatsioonide 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg puhul ning 24,9% amlodipiini 10 mg puhul.

Onduarp antihüpertensiivne toime ei olenenud vanusest ega soost ning suhkurtõve olemasolust või puudumisest.

Onduarp'i ei ole uuritud peale hüpertensiooniga patsientide ühelgi patsiendipopulatsioonil. Telmisartaani on uuritud suures tulemusuuringus 25 620-l kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendil (ONTARGET). Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud südame isheemiatõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kogu esitada Onduarp'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta seoses hüpertensiooniga (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediaatrias).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annuste kombinatsiooni (FAK) farmakokineetika

Onduarp imendumise kiirus ja ulatus on võrdväärne telmisartaani ja amlodipiini biosaadavusega, kui neid manustada eraldi tablettidena.

Imendumine

Telmisartaan imendub kiiresti, kuid imendunud aine hulk on varieeruv. Telmisartaani keskmine absoluutne poolväärtusaeg on umbes 50%. Kui telmisartaani võtta koos toiduga, varieerub telmisartaani plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) alates ligikaudu 6% (40 mg annus) kuni ligikaudu 19% (160 mg annus). 3 tundi pärast manustamist on kontsentratsioon plasmas ühesugune, vaatamata sellele, kas telmisartaani võeti tühja kõhuga või koos toiduga.

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub ravim hästi, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 ja 80%. Söömine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (>99,5%), peamiselt albumiini ja α -1 happe glükoproteiiniga. Keskmine jaotusruumala tasakaalu kontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Amlodipiini jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleeruvast amlodipiinist seondub hüpertensiivsetel patsientidel plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel esialgse aine glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole tuvastatud mingit farmakoloogilist aktiivsust.

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult (ligikaudu 90%) maksas inaktiivseteks metaboliitideks.

Eliminatsioon

Telmisartaani iseloomustab biekspponentsiaalne lõhustamisfarmakokineetika ja tema lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on >20 tunni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusega eproportsionaalselt. Telmisartaani kasutamisel soovituslikes annustes ei ole tuvastatud kliiniliselt olulist kumuleerumist. Kontsentratsioonid plasmas olid naistel kõrgemad kui meestel, ilma et see oleks oluliselt mõjutanud efektiivsust.

Pärast telmisartaani suukaudset (ja veenisest) manustamist eritub aine peaaegu eranditult väljaheitega muutumatul kujul. Kumulatiivne eritumine uriiniga on <1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1 000 ml/min), võrreldes maksa verevooga (umbes 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi, mis vastab manustamisele üks kord ööpäevas. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast pidevat manustamist. 10% esialgselt amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest erituvad uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaani väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg eproportsionaalselt.

Amlodipiini farmakokineetika on lineaarne.

Eripopulatsioonid

Lapsed (vanuses alla 18 aasta)

Seoses lastega farmakokineetika andmed puuduvad.

Sugu

Telmisartaani plasmakontsentratsioonide osas täheldati erinevusi, kusjuures naistel olid C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 3 ja 2 korda suuremad kui meestel.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud noortel ja eakatel patsientidel.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on ühesugune nii eakatel kui noorematel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens vähenema, mille tulemuseks on AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja kasv.

Neerukahjustus

Kerge, keskmise või raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel täheldati telmisartaani kontsentratsiooni kahekordistumist plasmas. Siiski täheldati dialüüsravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel madalamaid kontsentratsioone plasmas. Telmisartaan on neerupuudulikkusega patsientidel plasmavalkudega väga seonduv, mistõttu teda ei saa dialüüsi abil eemaldada. Neerukahjustusega patsientidel ei muutu eliminatsiooni poolväärtusaeg. Amlodipiini farmakokineetikat neerukahjustus oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse tõusu kuni peaaegu 100%. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud. Maksapuudulikkusega patsientidel esineb amlodipiini kliirensi vähenemine, mille tulemuseks on AUC suurenemine ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna telmisartaani ja amlodipiini mittekliinilised toksikoloogilised profiilid ei kattu, siis polnud oodata ka nende kombinatsiooni puhul liigset toksilisust. Seda kinnitas subkrooniline (13-nädalane) toksikoloogia uuring rottidel, kel testiti telmisartaani ja amlodipiini annuste tasemeid 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide olemasolevad prekliinilised andmed on kirjeldatud allpool.

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuuringutes põhjustasid annused, mis viisid esile kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüütide, hemoglobiini, hematokriti) vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere uurealämmastiku ja kreatiniini tõusu) ja kaaliumi sisalduse tõusu seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskestast kahjustusi (erosioone, haavandeid või põletikke). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl lahuse lisamisega.

Loomaliikidel täheldati reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Need muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide klassi toime, ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

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 tuvastatud tõendeid mutageensuse ega olulise klastogeense aktiivsuse kohta ning rottidel ja hiirtel ei leidnud tõestust kartsinogeensust.

Amlodipiin

Traditsioonilistel farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali uuringutel põhinevalt ei näidanud prekliinilised andmed mingit spetsiaalset ohtu inimesele. Rottidega läbiviidud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täheldati suurte annuste korral hilinevad sünnitust, rasket sünnitustegevust ning loodete ja vastsündinute elulemuse langust. Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmaleaadiga annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg/ööpäevas (umbes 10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg/ööpäevas/m² alusel) (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Briljantsinine FCF (E 133)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Preželatiniseerituditärklis
Naatriumhüdrosiid
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, milles paikneb 28 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/729/001 (28 tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. november 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 40 mg/10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abia(in)(ed):

Iga tablett sisaldab 168,64 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sinine ja valge ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, mille ühele küljele on graveeritud toote kood A2 ning teisele küljele firma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanuil:

Lisaravi

Onduarp on näidustatud täiskasvanuile, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiiniga.

Asendusravi

Täiskasvanud patsiendid, kes võtavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Onduarp'i, mis sisaldab samade komponentide annuseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Onduarp tablettide soovituslik annus on üks tablett ööpäevas.

Onduarp maksimaalne soovituslik annus on 80 mg/10 mg, üks tablett ööpäevas.

Onduarp on näidustatud pikaajaliseks raviks.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suureneneda, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist (vt lõik 4.5).

Lisaravi

Onduarp 40 mg/10 mg võib kasutada patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiini 10 mg annusega.

Enne fikseeritud annuste kombinatsioonile üleviimist soovitatakse komponentide annuste (st amlodipiini ja telmisartaani) individuaalset tiitrimist. Kliinilise sobivuse korral võib kaalutleda otsest üleviimist monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Patsiendid, keda on ravitud 10 mg amlodipiiniga ja kel esineb mõni annuse suuruselt olenev kõrvaltoime – nt turse –, võib üle viia Onduarp annusele 40 mg/5 mg üks kord ööpäevas, vähendades seega amlodipiini annust, ilma et väheneks üldine oodatav antihüpertensiivne ravivastus.

Asendusravi

Patsiendid, kes saavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Onduarp tablette üks kord ööpäevas, mis sisaldavad samasuguse annuse kumbagi komponenti, mis parandab mugavust ja ravisoostumust.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusastme neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annustamist kohandada. Raskekujulise neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud. Onduarp kasutamisel sellistel patsientidel soovitatakse ettevaatust, kuna amlodipiini ja telmisartaani ei ole dialüüsitavad (vt ka lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsientidele ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on telmisartaani kasutamine koos aliskireeniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge või keskmise raskusastme maksakahjustusega patsientidele tuleb Onduarp'i manustada ettevaatusega. Telmisartaani annus ei tohi ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Onduarp on vastunäidustatud raskekujulise maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

Onduarp ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Onduarp'i võib võtta toidust olenemata. Onduarp'i soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Sapiteede obstruktiivsed häired ja raskekujuline maksakahjustus
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Raskekujuline hüpotensioon
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste)
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

Telmisartaani kasutamine koos aliskireeniga on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil raseduse ajal

kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaan elimineerub enamal jaol sapiga. Võib oodata, et sapiteede obstruktiivse häire või maksapuudulikkusega patsientidel esineb vähenenud kliirens. Lisaks – nagu kõigi kaltsiumi antagonistide puhul – on amlodipiini poolväärtusaeg maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pikenenud ning annustamissoovitusi ei ole kehtestatud.

Seetõttu tuleb sellistel patsientidel Onduarp'i kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui patsiente, kel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos, ravitakse reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi mõjutavate ravimitega, esineb raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse suurenenud risk.

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui Onduarp'i kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus Onduarp kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidele.

Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüpovoleemia

Patsientidel, kel on vereruumala ja/või naatriumi sisaldus veres vähenenud – nt tugeva diureetilise ravi, toidusoola piiramise, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel –, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Neid seisundeid tuleb enne telmisartaani manustamist korrigeerida. Kui Onduarp'iga kaasneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada lamavas asendisse ja kui vajalik, siis infundeerida veeni füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Kui vererõhk on stabiliseerunud, võib ravi jätkata.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi kahekordne blokaad

Telmisartaani kasutamine kombinatsioonis aliskireeniga on suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi inhibeerimise tagajärjel on täheldatud tundlikel inimestel hüpotensiooni, sünnikoopi, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni muutusi (sh ägedat neerupuudulikkust), eriti seda süsteemi mõjutavate ravimitega kombineerimisel. Seega ei soovitata reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi kahekordset blokeerimist (nt telmisartaani manustamist koos teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi blokaatoritega). Kui selliste ravimite samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, soovitatakse neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida.

Teised reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamisega kaasnenud äge hüpotensioon, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiini süsteemi inhibeerimise kaudu. Seega ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Ebastabiilne stenokardia, äge müokardiinfarkt

Puuduvad andmed, mis toetaksid Onduarp kasutamist ebastabiilse stenokardia puhul ja müokardiinfarkti ajal või ühe kuu jooksul pärast seda.

Südamepuudulikkus

Amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud uuringutes (PRAISE-2), millesse olid kaasatud NYHA III ja IV klassi mitte-isheemilise etioloogiaga südamepuudulikkusega patsiendid, kaasnes amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta, ehkki platseeboga võrreldes ei esinenud märkimisväärset erinevust südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduse osas (vt lõik 5.1).

Insuliini või suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkurtõve patsiendid

Neil patsientidel võib telmisartaan raviga kaasneda hüpotglükeemia. Seega tuleb neil patsientidel kaalutleda korralist vereglükoosi taseme jälgimist. Vastaval näidustusel võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastase ravimi annuse kohandamine

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavad ravimid võivad põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemia võib lõppeda surmaga eakatel patsientidel, neerupuudulikkuse või suhkurtõvega patsientidel, samaaegselt teisi potentsiaalselt kaaliumi taset tõstvaid ravimeid kasutavatel ja/või kaasuvate kaaliumi taset tõstvate seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Hüperkaleemia peamiseks riskifaktoriteks tuleb pidada:

- suhkurtõbe, neerukahjustust, vanust (>70 aasta)
- kombinatsiooni vähemalt ühe teise reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustava ravimi või kaaliumi sisaldava toidulisandiga. Ravimid või ravimite terapeutilised grupid, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosuppressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim.
- kaasuvad raskendavad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakude lahustumine (nt äge jäsme isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Sellistel patsientidel tuleb kaaliumi taset seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Sorbitool

See ravim sisaldab sorbitooli (E420). Patsiendid, kel esineb harvaesinev pärilik fruktoosi talumatuse häire, ei tohi Onduarp'i kasutada.

Muud

Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu alandamine isheemilise kardiomüopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud selle fikseeritud annustega kombinatsiooni kahe komponendi vahel mingeid koostoimeid.

Kombinatsiooniga sageli esinevad koostoimed

Ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel võib Onduarp vererõhku langetav toime tugevneda.

Vererõhku langetava potentsiaaliga ravimid

Farmakoloogilistel omadustel põhinevalt võib oodata, et järgnevad ravimpreparaadid võivad potentseerida kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh Onduarp hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib alkohol süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Telmisartaani ja aliskireeni kombinatsioon on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele ning on mittesoovitav teistele patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumi lisandid

Angiotensiin II retseptori antagonistid nagu telmisartaan nõrgendavad diureetikumi poolt esile kutsutud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid, ning kaaliumi lisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi sisalduse tõusu seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja mõõtes sageli kaaliumi sisaldust seerumis.

Liitium

Samaaegse liitiumi ja angiotensiini konverteasi inhibiitorite ning angiotensiin II retseptori antagonistide, sh telmisartaani, kasutamise ajal on täheldatud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist. Kui osutub vajalikuks sellise kombinatsiooni kasutamine, soovitatakse liitiumi kontsentratsiooni seerumis hoolikalt jälgida.

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet. Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakatel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi inhibiitorite manustamine põhjustada täiendavat neerufunktsiooni halvenemist, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni kasutada ettevaatlikult, eriti eakatel. Patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning arvestada neerufunktsiooni jälgimise vajadusega pärast kaasuva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Ramipriil

Ühes uuringus, milles manustati samaaegselt telmisartaani ja ramipriili, oli tulemuseks ramipriili ja ramipriilaadi AUC₀₋₂₄ ja C_{max} kuni 2,5-kordne tõus. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Digoksiin

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

Amlodipiiniga seotud kõrvaltoimed

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid

CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini samaaegsel kasutamisel noortel patsientidel ja diltiaseemi samaaegsel kasutamisel eakatel tõusis amlodipiini kontsentratsioon plasmas vastavalt 22% ja 50%. Siiski ei ole selle leiu kliiniline tähendus teada. Ei saa välistada, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (st ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) võivad tõsta amlodipiini kontsentratsiooni plasmas suuremal määral kui diltiaseem. Amlodipiini tuleb koos CYP3A4 inhibiitoritega kasutada ettevaatlikult. Ometi ei ole registreeritud mingeid kõrvaltoimeid, mis oleksid omistatavad sellisele koostoimele.

CYP3A4 indutseerijad

Puuduvad andmed toime kohta, mida CYP3A4 indutseerijad võiksid avaldada amlodipiinile. Samaaegne CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiini, naistepuna) kasutamine võib põhjustada amlodipiini kontsentratsiooni langust plasmas.

Greipfruut ja greipfruudi mahl

240 ml greibimahla samaaegsel manustamisel amlodipiini 10 mg ühekordse suukaudse annusega 20 tervele vabatahtlikule ei esinenud märkimisväärset toimet amlodipiini farmakokineetilistele omadustele. Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole patsientidele siiski soovitatav kuna greipfruut ja greipfruudimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Simvastatiit

Amlodipiini ja simvastatiini 80 mg korduvate annuste koosmanustamise tagajärjel tõusis simvastatiini kontsentratsioon kuni 77%, võrreldes ainult simvastatiiniga. Seega tuleb piirata simvastatiini annust patsientidel, kes saavad 20 mg amlodipiini ööpäevas.

Muud

Amlodipiini on ohutult manustatud koos digoksiini, varfariini, atorvastatiini, antatsiidide (alumiiniumhüdroksiidi geel, magneesiumhüdroksiid, simetikoon), tsimetidiini, tsüklosporiini, antibiootikumide ja suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimitega. Amlodipiini ja sildenafili kombinatsiooni manustamisel avaldas kumbki ravim iseseisvalt omaenda vererõhku langetavat toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Onduarp kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid piisavalt. Reproduktiivse toksilisuse uuringuid loomadel ei ole TWINSTA'ga läbi viidud.

Telmisartaan

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

Telmisartaani uuringud loomadel on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski pärast AKE inhibiitorite toimet raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole olnud otsustav, kuid siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. Samas kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid viia üle alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mis omavad tõestatud ohutusprofiili raseduse ajal kasutamiseks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonistide ravi toime raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustavad inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperekaleemia) (vt lõik 5.3). Kui angiotensiin II retseptori antagonistide toime peaks esinema alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav läbi viia neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Väikelapsi, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult jälgida võimaliku hüpotensiooni osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Andmed, mis on saadud selle ravimiga läbiviidud uuringutest piiratud arvuga rasedatel, ei ole näidanud, et amlodipiin või teised kaltsiumi retseptori antagonistid avaldaksid kahjulikku toimet loote tervisele. Siiski esineb pikenenud sünnituse risk.

Imetamine

Kuna telmisartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, ei soovitata Onduarp'i sel perioodil kasutada ning tuleks eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud – eriti, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Fertiilsus

Fikseeritud annuste kombinatsiooni või üksikute komponentide kohta kontrollitud kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eraldi reproduktiivtoksisuse uuringuid telmisartaani ja amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil mingeid toimeid meeste ega naiste viljakusele. Samuti ei tuvastatud amlodipiinil mingeid toimeid meeste ja naiste viljakusele (vt lõik 5.3).

Seoses kaltsiumikanali blokaatoritega on prekliinilistes ja *in vitro* uuringutes täheldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peades, mis võivad kahjustada viljastamist. Selle kliinilist tähendust ei ole tõestatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Onduarp'il on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal esineda kõrvaltoimed nagu sünnikoop, unisus, pearinglus või peapööritus (vt lõik 4.8). Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate käsitsemisel.

Kui patsientidel esinevad sellised kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Onduarp ohutust ja taluvust hinnati viies kontrollitud kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud üle 3 500 patsiendi, kellest üle 2 500 said telmisartaani kombinatsioonis amlodipiiniga.

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks on pearinglus ja perifeersed tursed. Harva võib esineda raskekujuline sünnikoop (vähem kui ühel 1 000 patsiendist).

Koondtabelina loetletud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedustele, rakendades järgmist traditsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			tsüstiit
Psühhiaatrilised häired			depressioon, ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired	pearinglus	unisus, migreen, peavalu, paresteesia	sünnikoop, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia, maitsehäired, treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused		peapööritus	
Südame häired		bradükardia, südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		köha	
Seedetrakti häired		kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus	oksendamine, igemete hüpertroofia, düspepsia, suukuivus
Naha ja nahaaluskude kahjustused		sügelus	ekseem, erüteem, lööve
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused		liigesevalu, lihasspasmid (jalakrambid), lihasvalu	seljavalu, valu jäsemes (jalavalu)
Neerude ja kuseteede häired			ööine urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		erektiioonihäired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	perifeerne turse	asteenia, valu rinna piirkonnas, väsimus, tursed	haiglane enesetunne
Uuringud		suurenenud maksaensüümide aktiivsus	kusihappe kontsentratsiooni tõus veres

Täiendav teave üksikkomponentide kohta

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt täheldatud seoses ühega üksikkomponentidest (telmisartaani või amlodipiiniga), võivad olla ka Onduarp potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole tuvastatud kliinilistes uuringutes ega registreerimisjärgselt.

Telmisartaan

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt:	ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit, kuseteede infektsioon, sh tsüstiit
Harv:	sepsis, sh surmaga lõppev ¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt:	aneemia
Harv:	trombotsütopeenია, eosinofiilia

Immuunsüsteemi häired

Harv:	ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon
-------	--

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Silma kahjustused

Harv:	nägemishäire
-------	--------------

Südame häired

Harv:	tahhükardia
-------	-------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	düspnoe
------------	---------

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt:	meteorism
Harv:	ebamugavustunne kõhus

Maksa ja sapiteede häired

Harv:	maksafunktsiooni hälve, maksa häire ²
-------	--

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt:	liighigistamine
Harv:	angioödeem (letaalse lõppega), ravimlööve, toksiline nahalööve, urtikaaria

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv:	kõõlusevalu (tendiniiditaolised sümptomid)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv:	gripitaoline haigus
-------	---------------------

Uuringud

Aeg-ajalt:	kreatiniini tõus veres
Harv:	kreatiinfosfokinaasi tõus veres, hemoglobiini vähenemine

¹: selline juhtum võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga.

²: enamus müügijärgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid seoses telmisartaaniga esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: leukotsüpeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: hüpoglükeemia

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: meeleoluhäired

Harv: segasusseisund

Närvisüsteemi häired

Väga harv: ekstrapüramidaalsündroom

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemiskahjustus

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus

Südame häired

Väga harv: müokardiinfarkt, arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendusarütmia

Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, riniit

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: sooletegevuse muutus

Väga harv: pankreatiit, gastriit

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti seotud kolestaasiga)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liigne higistamine
eksanteem

Väga harv: angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, fotosensitiivsus

Neeru- ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: urineerimishäired, suurenenud urineerimissagedus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: valu

Uuringud

Aeg-ajalt: kaalutõus, kaalulangus

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannuse nähud ja sümptomid on arvatavasti kooskõlas liigsete farmakoloogiliste toimetega. Telmisartaani üleannustamise kõige silmapaistvamateks nähtudeks on arvatavasti hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia, pearinglus, kreatiniini tõus seerumis ning samuti on täheldatud ägedat neerupuudulikkust.

Amlodipiini üleannuse tulemuseks võivad olla liigne perifeerne vasodilatatsioon ja reflektoorne tahhükardia. On täheldatud märkimisväärselt ja arvatavasti pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini ja hõlmates letaalse lõppega šokki.

Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi oleneb sellest, kui kaua on möödunud ravimi manustamisest, ja sümptomite raskusastmest. Soovitatavateks abinõudeks on oksendamise esile kutsumine ja / või maoloputus. Aktiiveeritud söest võib abi olla nii telmisartaani kui amlodipiini üleannuse ravis.

Sageli tuleb jälgida elektrolüüte ja kreatiniini seerumis. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada lamavasse asendisse, jäsmed kõrgemal, ning taastada kiiresti soola kontsentratsioon ja vereruumala. Tuleb alustada toetusravi. Kasulikuks võib osutuda veenisisene kaltsiumglükonaadi manustamine, et muuta kaltsiumikanali blokaadi toime pöörduvaks. Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB04

Onduarp[®] is on ühendatud kaks antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendav vererõhku reguleeriv mehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide puhul: angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaan ja dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaator amlodipiin.

Nende ainete kombinatsioon omab summeerunud antihüpertensiivset toimet, vähendades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi.

Onduarp, manustatuna üks kord ööpäevas, kutsub esile efektiivse ja püsiva vererõhu languse 24-tunnilise terapeutilise annustamisvahemiku jooksul.

Telmisartaan

Telmisartaan on suukaudselt toimiv ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (AT₁ tüübi) antagonist. Telmisartaan tõrjub angiotensiin II väga kõrge afiinsusega välja selle seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teada olevate toimete eest. Telmisartaan ei oma mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptoril. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁ retseptoriga. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sh AT₂ ega teiste, vähem spetsiifiliste AT retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole teada, nagu pole teada ka nende võimalikust ülestimuleerimisest tulenev toime angiotensiin II poolt, mille kontsentratsiooni telmisartaan tõstab. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeer

reniini inimplasmas ega blokeeriioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis on ka bradükiniini lõhustav ensüüm. Seega ei ole oodata bradükiniinist vahendatud kõrvaltoimete potentseerumist.

Inimestel inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II poolt esile kutsutud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ning on mõõdetav veel kuni 48 tunni pärast.

Pärast telmisartaani esimest annust ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Vererõhu maksimaalne langus saabub tavaliselt 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning püsib pikaajalise ravi jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib ühtlasena 24 tundi pärast annustamist, mille hulka kuuluvad ka viimased 4 tundi enne järgmist annust, mida on tõestanud ambulatoorsed vererõhu mõõtmised. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhtarvud, mis on olnud järjekindlalt üle 80% pärast telmisartaani 40 ja 80 mg annuseid platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Süstoolse vererõhu (SVR) esialgse väärtuse saavutamiseks kuluva aja suhtes esineb ilmne kalduvus annuse suurusest sõltuvusele. Selles osas ei ole diastoolset vererõhku (DVR) puudutavad andmed kooskõlas.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab telmisartaan nii süstoolset kui diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime lisandumine tema hüpotensiivsele toimele vajab veel määratlemist. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate (tõestatud kliinilistes uuringutes, milles võrreldi telmisartaani amlodipiini, atenooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga) puhul täheldatuga.

Pärast telmisartaanravi järsku lõpetamist taastub järk-järgult mitme päeva jooksul ravieelne vererõhk, ilma et esineks hüpertensiooni tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt telmisartaani ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid, esines kuiv köha telmisartaanravi saanud patsientidel tunduvalt harvemini.

Amlodipiin

Amlodipiin on kaltsiumioonide sisenemise inhibiitor dihüdropüridiini rühmast (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoontkonna silelihastes. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele, mille tulemuseks on veresoonte perifeerse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Eksperimentaalandmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt vaskulaarselektiivne, avaldades tugevamat toimet veresoonte silelihasrakkudele kui südamelihase rakkudele.

Hüpertensiooniga patsientidel tagab annustamine üks kord ööpäevas kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui seisvas asendis kogu ööpäeva jooksul. Kuna ravimi toime saabub aeglaselt, siis amlodipiini manustamisega ei kaasne ägedat hüpertensiooni.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel põhjustasid amlodipiini terapeutilised annused neeruveresoonte resistentsuse vähenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiirenemist ning efektiivset plasmavoogu neerudes, ilma filtratsiooni fraktsiooni muutuse või proteinuuriata.

Amlodipiiniga ei ole kaasnenud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega plasma lipiidide taseme muutusi, mistõttu ta sobib kasutamiseks astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja koormuspõhised kontrollitud kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitasid, et amlodipiin ei põhjusta

südamepuudulikkuse kliinilist halvenemist, mida mõõdeti koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hindamiseks, kes said digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud suremuse riski ega südamepuudulikkuse kombineeritud suremuse ja haigestumuse riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega ja ilma kaasuvale isheemiatõvele osutavate kliiniliste sümptomite ja objektiivsete leidudeta patsientidega läbiviidud amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud jätku-uuringutes (PRAISE-2), kus patsiendid said AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei omanud amlodipiin toimet üldisele kardiovaskulaarsele suremusele. Samal populatsioonil kaasnes amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta, vaatamata asjaolule, et platseeboga võrreldes ei täheldatud mingit olulist erinevust südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduses.

Telmisartaan/Amlodipiin

1 461 kerge või keskmise raskusastmega hüpertensiooniga (keskmine diastoolne vererõhk istudes ≥ 95 ja < 119 mmHg) patsientidel läbiviidud 8-nädalase kestusega mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud paralleelsete gruppidega faktoriaaluuringus oli Onduarp'iga kombinatsioonannusega ravi tulemuseks oluliselt suurem diastoolse ja süstoolse vererõhu langus ning kiirem reguleerimine kui vastavate komponentide monoterapia puhul.

Onduarp'iga esinesid süstoolse/diastoolse vererõhu annuse suuruselt olenevad langused terapeutilise annuse ulatuses: $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) ja $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoolse vererõhu langus alla 90 mmHg saavutati vastavalt 71,6%, 74,8%, 82,1% ja 85,3%-l patsientidest. Väärtused on kohandatud vastavalt algväärtusele ja riigile.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saabus 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Keskmise või raske astme hüpertensiooniga (DVR ≥ 100 mmHg) 1 050 patsiendiga alagrupist esines 32,7...51,8%-l piisav ravivastus kas telmisartaani või amlodipiini monoterapiale. Täheldatud keskmised muutused süstoolse/diastoolse vererõhus kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas amlodipiini 5 mg ($-22,2/-17,2$ mmHg annusega 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg annusega 80 mg/5 mg), olid võrreldavad või suuremad kui amlodipiini 10 mg annusega ($-21,0/-17,6$ mmHg), ning nendega kaasnes oluliselt vähem turseid (1,4% annusega 40 mg/5 mg; 0,5% annusega 80 mg/5 mg; 17,6% amlodipiini 10 mg annusega).

Automatiseeritud ambulatoorne vererõhu kontrollimine (AVRK), mis viidi läbi 562 patsiendiga alagrupil, kinnitas samu tulemusi, mida täheldati statsionaarselt süstoolse ja diastoolse vererõhu languse osas kogu ööpäevase manustamisvahelise perioodi jooksul.

Ühes edasises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivselt kontrollitud paralleelgruppidega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 1 097 kerge kuni raskekujulise hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 5 mg annusele, manustati patsientidele Onduarp'i (40 mg/5 mg või 80 mg/5 mg) või amlodipiini üksikult (5 või 10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises ($-13,6/-9,4$ mmHg ja $-15,0/-10,6$ mmHg 40 mg/5 ja 80 mg/5 mg puhul *versus* $-6,2/5,7$ mmHg ja $-11,1/-8,0$ mmHg amlodipiini 5 mg ja 10 mg puhul) mõlemast amlodipiini monoterapiast annusest ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu reguleerimise suhtarvud, võrreldes vastavate monoterapiatega (56,7% ja 63,8% kombinatsioonidega 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg *versus* 42% ja 56,7% amlodipiini annustega 5 mg ja 10 mg). Tursete määrad olid kombinatsioonidel 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg oluliselt madalamad kui 10 mg amlodipiinil (vastavalt 4,4% ja 24,9%).

Ühes teises mitmekeskeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivselt kontrollitud paralleelgruppidega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 947 kerge- kuni raskekujulise hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 10 mg annusele, manustati patsientidele Onduarp'i (40 mg/10 mg või 80 mg/10 mg) või amlodipiini üksikult (10 mg). Pärast 8 ravinäädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises ($-11,1/-9,2$ mmHg ja $-11,3/-9,3$ mmHg vastavalt 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg puhul *versus* $-7,4/-6,5$ mmHg amlodipiini 10 mg puhul) ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu normaliseerumise suhtarvud, võrreldes monoteeraapiaga (63,7% ja 66,5% kombinatsioonidega 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg *versus* 51,1% 10 mg amlodipiiniga).

Kahes vastavas avatud pikaajalises jätku-uuringus, mis kestsid täiendava 6 kuu jooksul, säilis Onduarp toime uuringuperioodi jooksul. Lisaks tõestati, et mõnedel patsientidel, kel ei esinenud piisavat ravivastust kombinatsioonile Onduarp 40 mg/10 mg, esines täiendav vererõhu langus Onduarp annuse suurendamisel kombinatsioonini 80 mg/10 mg.

Onduarp kliinilise uuringu programmis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus madal – ainult 12,7%-l ravitud patsientidest esines kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid perifeersed tursed ja pearinglus, vt ka lõik 4.8. Täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida võis oodata komponentide telmisartaani ja amlodipiini ohutusprofiilidest. Mingeid uusi ega raskekujulisemaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Tursetega seotud juhtumid (perifeerne turse, generaliseerunud turse ja turse) olid järjekindlalt harvemad Onduarp-ravi saanud patsientidel, võrreldes nendega, kes said 10 mg amlodipiini. Faktoriaalse kavandiga uuringus olid tursete määrad 1,3% Onduarp 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg puhul, 8,8% Onduarp 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg puhul ning 18,4% amlodipiini 10 mg puhul. Patsientidel, keda ei kontrollitud 5 mg amlodipiiniga, olid tursete määrad 4,4% kombinatsioonide 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg puhul ning 24,9% amlodipiini 10 mg puhul.

Onduarp antihüpertensiivne toime ei olenenud vanusest ega soost ning suhkurtõve olemasolust või puudumisest.

Onduarp'i ei ole uuritud peale hüpertensiooniga patsientide ühelgi patsiendipopulatsioonil. Telmisartaani on uuritud suures tulemusuuringus 25 620-l kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendil (ONTARGET). Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud südame isheemiatõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kogu esitada Onduarp'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta seoses hüpertensiooniga (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediaatrias).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annuste kombinatsiooni (FAK) farmakokineetika

Onduarp imendumise kiirus ja ulatus on võrdväärne telmisartaani ja amlodipiini biosaadavusega, kui neid manustada eraldi tablettidena.

Imendumine

Telmisartaan imendub kiiresti, kuid imendunud aine hulk on varieeruv. Telmisartaani keskmine absoluutne poolväärtusaeg on umbes 50%. Kui telmisartaani võtta koos toiduga, varieerub telmisartaani plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) alates ligikaudu 6% (40 mg annus) kuni ligikaudu 19% (160 mg annus). 3 tundi pärast manustamist on kontsentratsioon plasmas ühesugune, vaatamata sellele, kas telmisartaani võeti tühja kõhuga või koos toiduga.

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub ravim hästi, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 ja 80%. Söömine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (>99,5%), peamiselt albumiini ja α -1 happe glükoproteiiniga. Keskmine jaotusruumala tasakaalu kontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Amlodipiini jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleeruvast amlodipiinist seondub hüpertensiivsetel patsientidel plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel esialgse aine glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole tuvastatud mingit farmakoloogilist aktiivsust.

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult (ligikaudu 90%) maksas inaktiivseteks metaboliitideks.

Eliminatsioon

Telmisartaani iseloomustab biekspponentsiaalne lõhustamisfarmakokineetika ja tema lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on >20 tunni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusega eproportsionaalselt. Telmisartaani kasutamisel soovituslikes annustes ei ole tuvastatud kliiniliselt olulist kumuleerumist. Kontsentratsioonid plasmas olid naistel kõrgemad kui meestel, ilma et see oleks oluliselt mõjutanud efektiivsust.

Pärast telmisartaani suukaudset (ja veenisest) manustamist eritub aine peaaegu eranditult väljaheitega muutumatul kujul. Kumulatiivne eritumine uriiniga on <1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1 000 ml/min), võrreldes maksa verevooga (umbes 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi, mis vastab manustamisele üks kord ööpäevas. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast pidevat manustamist. 10% esialgsest amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest erituvad uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaani väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg eproportsionaalselt.

Amlodipiini farmakokineetika on lineaarne.

Eripopulatsioonid

Lapsed (vanuses alla 18 aasta)

Seoses lastega farmakokineetika andmed puuduvad.

Sugu

Telmisartaani plasmakontsentratsioonide osas täheldati erinevusi, kusjuures naistel olid C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 3 ja 2 korda suuremad kui meestel.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud noortel ja eakatel patsientidel.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on ühesugune nii eakatel kui noorematel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens vähenema, mille tulemuseks on AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja kasv.

Neerukahjustus

Kerge, keskmise või raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel täheldati telmisartaani kontsentratsiooni kahekordistumist plasmas. Siiski täheldati dialüüsravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel madalamaid kontsentratsioone plasmas. Telmisartaan on neerupuudulikkusega patsientidel plasmavalkudega väga seonduv, mistõttu teda ei saa dialüüsi abil eemaldada. Neerukahjustusega patsientidel ei muutu eliminatsiooni poolväärtusaeg. Amlodipiini farmakokineetikat neerukahjustus oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse tõusu kuni peaaegu 100%. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud. Maksapuudulikkusega patsientidel esineb amlodipiini kliirensi vähenemine, mille tulemuseks on AUC suurenemine ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna telmisartaani ja amlodipiini mittekliinilised toksikoloogilised profiilid ei kattu, siis polnud oodata ka nende kombinatsiooni puhul liigset toksilisust. Seda kinnitas subkrooniline (13-nädalane) toksikoloogia uuring rottidel, kel testiti telmisartaani ja amlodipiini annuste tasemeid 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide olemasolevad prekliinilised andmed on kirjeldatud allpool.

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuuringutes põhjustasid annused, mis viisid esile kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüütide, hemoglobiini, hematokriti) vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere uurealämmastiku ja kreatiniini tõusu) ja kaaliumi sisalduse tõusu seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskestast kahjustusi (erosioone, haavandeid või põletikke). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl lahuse lisamisega.

Loomaliikidel täheldati reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Need muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide klassi toime, ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

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

In vitro uuringutes ei tuvastatud tõendeid mutageensuse ega olulise klastogeense aktiivsuse kohta ning rottidel ja hiirtel ei leidnud tõestust kartsinogeensust.

Amlodipiin

Traditsioonilistel farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali uuringutel põhinevalt ei näidanud prekliinilised andmed mingit spetsiaalset ohtu inimesele. Rottidega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati suurte annuste korral hilinevad sünnitust, rasket sünnitustegevust ning loodete ja vastsündinute elulemuse langust. Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmaleaadiga annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg/ööpäevas (umbes 10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg/ööpäevas/m² alusel) (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Briljantsinine FCF (E 133)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Preželatiniseerituditärklis
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, milles paikneb 28 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/729/002 (28 tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. november 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 337,28 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sinine ja valge ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, mille ühele küljele on graveeritud toote kood A3 ning teisele küljele firma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanuil:

Lisaravi

Onduarp on näidustatud täiskasvanuile, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiiniga.

Asendusravi

Täiskasvanud patsiendid, kes võtavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Onduarp'i, mis sisaldab samade komponentide annuseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Onduarp tablettide soovituslik annus on üks tablett ööpäevas.

Onduarp maksimaalne soovituslik annus on 80 mg/10 mg, üks tablett ööpäevas.

Onduarp on näidustatud pikaajaliseks raviks.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suureneneda, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist (vt lõik 4.5).

Lisaravi

Onduarp 80 mg/5 mg võib kasutada patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud Onduarp 40 mg/5 mg annusega.

Enne fikseeritud annuste kombinatsioonile üleviimist soovitatakse komponentide annuste (st amlodipiini ja telmisartaani) individuaalset tiitrimist. Kliinilise sobivuse korral võib kaalutleda otsest üleviimist monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Patsiendid, keda on ravitud 10 mg amlodipiiniga ja kel esineb mõni annuse suuruselt olenev kõrvaltoime – nt turse –, võib üle viia Onduarp annusele 40 mg/5 mg üks kord ööpäevas, vähendades seega amlodipiini annust, ilma et väheneks üldine oodatav antihüpertensiivne ravivastus.

Asendusravi

Patsiendid, kes saavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Onduarp tablette üks kord ööpäevas, mis sisaldavad samasuguse annuse kumbagi komponenti, mis parandab mugavust ja ravisoostumust.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusastme neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annustamist kohandada. Raskekujulise neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud. Onduarp kasutamisel sellistel patsientidel soovitatakse ettevaatust, kuna amlodipiini ja telmisartaani ei ole dialüüsitavad (vt ka lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsientidele ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on telmisartaani kasutamine koos aliskireeniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge või keskmise raskusastme maksakahjustusega patsientidele tuleb Onduarp'i manustada ettevaatusega. Telmisartaani annus ei tohi ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Onduarp on vastunäidustatud raskekujulise maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

Onduarp ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Onduarp'i võib võtta toidust olenemata. Onduarp'i soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihüdropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Sapiteede obstruktiivsed häired ja raskekujuline maksakahjustus
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Raskekujuline hüpotensioon
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste)
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

Telmisartaani kasutamine koos aliskireeniga on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil raseduse ajal

kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaan elimineerub enamal jaol sapiga. Võib oodata, et sapiteede obstruktiivse häire või maksapuudulikkusega patsientidel esineb vähenenud kliirens. Lisaks – nagu kõigi kaltsiumi antagonistide puhul – on amlodipiini poolväärtusaeg maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pikenenud ning annustamissoovitusi ei ole kehtestatud.

Seetõttu tuleb sellistel patsientidel Onduarp'i kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui patsiente, kel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos, ravitakse reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega, esineb raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse suurenenud risk.

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui Onduarp'i kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus Onduarp kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidele.

Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüpovoleemia

Patsientidel, kel on vereruumala ja/või naatriumi sisaldus veres vähenenud – nt tugeva diureetilise ravi, toidusoola piiramise, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel –, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Neid seisundeid tuleb enne telmisartaani manustamist korrigeerida. Kui Onduarp'iga kaasneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada lamavasse asendisse ja kui vajalik, siis infundeerida veeni füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Kui vererõhk on stabiliseerunud, võib ravi jätkata.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi kahekordne blokaad

Telmisartaani kasutamine kombinatsioonis aliskireeniga on suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel on täheldatud tundlikel inimestel hüpotensiooni, sünnikoopi, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni muutusi (sh ägedat neerupuudulikkust), eriti seda süsteemi mõjutavate ravimitega kombineerimisel. Seega ei soovitata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi kahekordset blokeerimist (nt telmisartaani manustamist koos teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokaatoritega). Kui selliste ravimite samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, soovitatakse neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida.

Teised reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamisega kaasnenud äge hüpotensioon, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiini süsteemi inhibeerimise kaudu. Seega ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Ebastabiilne stenokardia, äge müokardiinfarkt

Puuduvad andmed, mis toetaksid Onduarp kasutamist ebastabiilse stenokardia puhul ja müokardiinfarkti ajal või ühe kuu jooksul pärast seda.

Südamepuudulikkus

Amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud uuringutes (PRAISE-2), millesse olid kaasatud NYHA III ja IV klassi mitte-isheemilise etioloogiaga südamepuudulikkusega patsiendid, kaasnes amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta, ehkki platseeboga võrreldes ei esinenud märkimisväärt erinevust südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduse osas (vt lõik 5.1).

Insuliini või suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkurtõve patsiendid

Neil patsientidel võib telmisartaan raviga kaasneda hüpotglükeemia. Seega tuleb neil patsientidel kaalutleda korralist vereglükoosi taseme jälgimist. Vastaval näidustusel võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastase ravimi annuse kohandamine

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavad ravimid võivad põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemia võib lõppeda surmaga eakatel patsientidel, neerupuudulikkuse või suhkurtõvega patsientidel, samaaegselt teisi potentsiaalselt kaaliumi taset tõstvaid ravimeid kasutavatel ja/või kaasuvate kaaliumi taset tõstvate seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Hüperkaleemia peamiseks riskifaktoriteks tuleb pidada:

- suhkurtõbe, neerukahjustust, vanust (>70 aasta)
- kombinatsiooni vähemalt ühe teise reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustava ravimi või kaaliumi sisaldava toidulisandiga. Ravimid või ravimite terapeutilised grupid, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim.
- kaasuvad raskendavad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakkude lahustumine (nt äge jäsme isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Sellistel patsientidel tuleb kaaliumi taset seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Sorbitool

See ravim sisaldab sorbitooli (E420). Patsiendid, kel esineb harvaesinev pärilik fruktoosi talumatuse häire, ei tohi Onduarp'i kasutada.

Muud

Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu alandamine isheemilise kardiomüopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud selle fikseeritud annustega kombinatsiooni kahe komponendi vahel mingeid koostoimeid.

Kombinatsiooniga sageli esinevad koostoimed

Ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel võib Onduarp vererõhku langetav toime tugevneda.

Vererõhku langetava potentsiaaliga ravimid

Farmakoloogilistel omadustel põhinevalt võib oodata, et järgnevad ravimpreparaadid võivad potentseerida kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh Onduarp hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib alkohol süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Telmisartaani ja aliskireeni kombinatsioon on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele ning on mittesoovitav teistele patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumi lisandid

Angiotensiin II retseptori antagonistid nagu telmisartaan nõrgendavad diureetikumi poolt esile kutsutud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid, ning kaaliumi lisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi sisalduse tõusu seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja mõõtes sageli kaaliumi sisaldust seerumis.

Liitium

Samaaegse liitiumi ja angiotensiini konverteasi inhibiitorite ning angiotensiin II retseptori antagonistide, sh telmisartaani, kasutamise ajal on täheldatud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist. Kui osutub vajalikuks sellise kombinatsiooni kasutamine, soovitatakse liitiumi kontsentratsiooni seerumis hoolikalt jälgida.

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet. Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakatel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi inhibiitorite manustamine põhjustada täiendavat neerufunktsiooni halvenemist, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni kasutada ettevaatlikult, eriti eakatel. Patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning arvestada neerufunktsiooni jälgimise vajadusega pärast kaasuva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Ramipriil

Ühes uuringus, milles manustati samaaegselt telmisartaani ja ramipriili, oli tulemuseks ramipriili ja ramipriilaadi AUC_{0-24} ja C_{max} kuni 2,5-kordne tõus. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Digoksiin

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

Amlodipiiniga seotud kõrvaltoimed

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid

CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini samaaegsel kasutamisel noortel patsientidel ja diltiaseemi samaaegsel kasutamisel eakatel tõusis amlodipiini kontsentratsioon plasmas vastavalt 22% ja 50%. Siiski ei ole selle leiu kliiniline tähendus teada. Ei saa välistada, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (st ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) võivad tõsta amlodipiini kontsentratsiooni plasmas suuremal määral kui diltiaseem. Amlodipiini tuleb koos CYP3A4 inhibiitoritega kasutada ettevaatlikult. Ometi ei ole registreeritud mingeid kõrvaltoimeid, mis oleksid omistatavad sellisele koostoimele.

CYP3A4 indutseerijad

Puuduvad andmed toime kohta, mida CYP3A4 indutseerijad võiksid avaldada amlodipiinile. Samaaegne CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiini, naistepuna) kasutamine võib põhjustada amlodipiini kontsentratsiooni langust plasmas.

Greipfruut ja greipfruudi mahl

240 ml greibimahla samaaegsel manustamisel amlodipiini 10 mg ühekordse suukaudse annusega 20 tervele vabatahtlikule ei esinenud märkimisväärset toimet amlodipiini farmakokineetilistele omadustele. Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole patsientidele siiski soovitatav kuna greipfruut ja greipfruudimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Simvastatiit

Amlodipiini ja simvastatiini 80 mg korduvate annuste koosmanustamise tagajärjel tõusis simvastatiini kontsentratsioon kuni 77%, võrreldes ainult simvastatiiniga. Seega tuleb piirata simvastatiini annust patsientidel, kes saavad 20 mg amlodipiini ööpäevas.

Muud

Amlodipiini on ohutult manustatud koos digoksiini, varfariini, atorvastatiini, antatsiidide (alumiiniumhüdroksiidi geel, magneesiumhüdroksiid, simetikoon), tsimetidiini, tsüklosporiini, antibiootikumide ja suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimitega. Amlodipiini ja sildenafili kombinatsiooni manustamisel avaldas kumbki ravim iseseisvalt omaenda vererõhku langetavat toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Onduarp kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid piisavalt. Reproduktiivse toksilisuse uuringuid loomadel ei ole TWINSTA'ga läbi viidud.

Telmisartaan

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

Telmisartaani uuringud loomadel on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski pärast AKE inhibiitorite toimet raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole olnud otsustav, kuid siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. Samas kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid viia üle alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mis omavad tõestatud ohutusprofiili raseduse ajal kasutamiseks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonisti ravi toime raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustavad inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperekaleemia) (vt lõik 5.3). Kui angiotensiin II retseptori antagonistide toime peaks esinema alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav läbi viia neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Väikelapsi, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult jälgida võimaliku hüpotensiooni osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Andmed, mis on saadud selle ravimiga läbiviidud uuringutest piiratud arvuga rasedatel, ei ole näidanud, et amlodipiin või teised kaltsiumi retseptori antagonistid avaldaksid kahjulikku toimet loote tervisele. Siiski esineb pikenenud sünnituse risk.

Imetamine

Kuna telmisartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, ei soovitata Onduarp'i sel perioodil kasutada ning tuleks eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud – eriti, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Fertiilsus

Fikseeritud annuste kombinatsiooni või üksikute komponentide kohta kontrollitud kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eraldi reproduktiivtoksisuse uuringuid telmisartaani ja amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil mingeid toimeid meeste ega naiste viljakusele. Samuti ei tuvastatud amlodipiinil mingeid toimeid meeste ja naiste viljakusele (vt lõik 5.3).

Seoses kaltsiumikanali blokaatoritega on prekliinilistes ja *in vitro* uuringutes täheldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peades, mis võivad kahjustada viljastamist. Selle kliinilist tähendust ei ole tõestatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Onduarp'il on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal esineda kõrvaltoimed nagu sünnikoop, unisus, pearinglus või peapööritus (vt lõik 4.8). Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate

käsitsemisel. Kui patsientidel esinevad sellised kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Onduarp ohutust ja taluvust hinnati viies kontrollitud kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud üle 3 500 patsiendi, kellest üle 2 500 said telmisartaani kombinatsioonis amlodipiiniga.

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks on pearinglus ja perifeersed tursed. Harva võib esineda raskekujuline sünnikoop (vähem kui ühel 1 000 patsiendist).

Koondtabelina loetletud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedustele, rakendades järgmist traditsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			tsüstiit
Psühhiaatrilised häired			depressioon, ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired	pearinglus	unisus, migreen, peavalu, paresteesia	sünnikoop, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia, maitsehäired, treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused		peapööritus	
Südame häired		bradükardia, südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		köha	
Seedetrakti häired		kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus	oksendamine, igemete hüpertroofia, düspepsia, suukuivus
Naha ja nahaaluskude kahjustused		sügelus	ekseem, erüteem, lööve
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused		liigesevalu, lihasspasmid (jalakrambid), lihasvalu	seljavalu, valu jäsemes (jalavalu)
Neerude ja kuseteede häired			öine urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		erektsioonihäired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	perifeerne turse	asteenia, valu rinna piirkonnas, väsimus, tursed	haiglane enesetunne
Uuringud		suurenenud maksaensüümide aktiivsus	kusihappe kontsentratsiooni tõus veres

Täiendav teave üksikkomponentide kohta

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt täheldatud seoses ühega üksikkomponentidest (telmisartaani või amlodipiiniga), võivad olla ka Onduarp potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole tuvastatud kliinilistes uuringutes ega registreerimisjärgselt.

Telmisartaan

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt:	ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit, kuseteede infektsioon, sh tsüstiit
Harv:	sepsis, sh surmaga lõppev ¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt:	aneemia
Harv:	trombotsütopeenias, eosinofiilia

Immuunsüsteemi häired

Harv:	ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon
-------	--

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Silma kahjustused

Harv:	nägemishäire
-------	--------------

Südame häired

Harv:	tahhükardia
-------	-------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	düspnoe
------------	---------

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt:	meteorism
Harv:	ebamugavustunne kõhus

Maksa ja sapiteede häired

Harv:	maksafunktsiooni hälve, maksa häire ²
-------	--

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt:	liighigistamine
Harv:	angioödeem (letaalse lõppega), ravimlööve, toksiline nahalööve, urtikaaria

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv:	kõõlusevalu (tendiniiditaolised sümptomid)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv:	gripitaoline haigus
-------	---------------------

Uuringud

Aeg-ajalt:	kreatiniini tõus veres
Harv:	kreatiinfosfokinaasi tõus veres, hemoglobiini vähenemine

¹: selline juhtum võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga.

²: enamus müügiljargses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid seoses telmisartaaniga esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: leukotsüpeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: hüpoglükeemia

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: meeleoluhäired

Harv: segasusseisund

Närvisüsteemi häired

Väga harv: ekstrapüramidaalsündroom

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemiskahjustus

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus

Südame häired

Väga harv: müokardiinfarkt, arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendusarütmia

Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, riniit

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: sooletegevuse muutus

Väga harv: pankreatiit, gastriit

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti seotud kolestaasiga)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liigne higistamine eksanteem

Väga harv: angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, fotosensitiivsus

Neeru-ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: urineerimishäired, suurenenud urineerimissagedus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: valu

Uuringud

Aeg-ajalt: kaalutõus, kaalulangus

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannuse nähud ja sümptomid on arvatavasti kooskõlas liigsete farmakoloogiliste toimetega. Telmisartaani üleannustamise kõige silmapaistvamateks nähtudeks on arvatavasti hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia, pearinglus, kreatiniini tõus seerumis ning samuti on täheldatud ägedat neerupuudulikkust.

Amlodipiini üleannuse tulemuseks võivad olla liigne perifeerne vasodilatatsioon ja reflektoorne tahhükardia. On täheldatud märkimisväärselt ja arvatavasti pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini ja hõlmates letaalse lõppega šokki.

Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi oleneb sellest, kui kaua on möödunud ravimi manustamisest, ja sümptomite raskusastmest. Soovitavateks abinõudeks on oksendamise esile kutsumine ja / või maoloputus. Aktiveeritud söest võib abi olla nii telmisartaani kui amlodipiini üleannuse ravis.

Sageli tuleb jälgida elektrolüüte ja kreatiniini seerumis. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada lamavasse asendisse, jäsemed kõrgemal, ning taastada kiiresti soola kontsentratsioon ja vereruumala. Tuleb alustada toetusravi. Kasulikuks võib osutuda veenisisene kaltsiumglükonaadi manustamine, et muuta kaltsiumikanali blokaadi toime pöörduvaks. Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB04

Onduarp[®] on ühendatud kaks antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendav vererõhku reguleeriv mehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide puhul: angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaan ja dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaator amlodipiin. Nende ainete kombinatsioon omab summeerunud antihüpertensiivset toimet, vähendades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi.

Onduarp, manustatuna üks kord ööpäevas, kutsub esile efektiivse ja püsiva vererõhu languse 24-tunnilise terapeutilise annustamisvahemiku jooksul.

Telmisartaan

Telmisartaan on suukaudselt toimiv ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (AT₁ tüübi) antagonist. Telmisartaan tõrjub angiotensiin II väga kõrge afiinsusega välja selle seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teada olevate toimete eest. Telmisartaan ei oma mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptoril. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁ retseptoriga. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sh AT₂ ega teiste, vähem spetsiifiliste AT retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole teada, nagu pole teada ka nende võimalikust ülestimuleerimisest tulenev toime angiotensiin II poolt, mille kontsentratsiooni telmisartaan tõstab. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri reniini inimplasmas ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat

ensüümi (kininaas II), mis on ka bradükiniini lõhustav ensüüm. Seega ei ole oodata bradükiniinist vahendatud kõrvaltoimete potentseerumist.

Inimestel inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II poolt esile kutsutud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ning on mõõdetav veel kuni 48 tunni pärast.

Pärast telmisartaani esimest annust ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Vererõhu maksimaalne langus saabub tavaliselt 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning püsib pikaajalise ravi jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib ühtlasena 24 tundi pärast annustamist, mille hulka kuuluvad ka viimased 4 tundi enne järgmist annust, mida on tõestanud ambulatoorsed vererõhu mõõtmised. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhtarvud, mis on olnud järjekindlalt üle 80% pärast telmisartaani 40 ja 80 mg annuseid platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Süstoolse vererõhu (SVR) esialgse väärtuse saavutamiseks kuluva aja suhtes esineb ilmne kalduvus annuse suurusest sõltuvusele. Selles osas ei ole diastoolset vererõhku (DVR) puudutavad andmed kooskõlas.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab telmisartaan nii süstoolset kui diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime lisandumine tema hüpotensiivsele toimele vajab veel määratlemist. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate (tõestatud kliinilistes uuringutes, milles võrreldi telmisartaani amlodipiini, atenoolooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga) puhul täheldatuga.

Pärast telmisartaanravi järsku lõpetamist taastub järk-järgult mitme päeva jooksul ravieelne vererõhk, ilma et esineks hüpertensiooni tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt telmisartaani ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid, esines kuiv köha telmisartaanravi saanud patsientidel tunduvalt harvemini.

Amlodipiin

Amlodipiin on kaltsiumioonide sisenevise inhibiitor dihidropüridiini rühmast (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihastes. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele, mille tulemuseks on veresoonte perifeerse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Eksperimentaalandmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt vaskulaarselektiivne, avaldades tugevamat toimet veresoonte silelihasrakkudele kui südamelihase rakkudele.

Hüpertensiooniga patsientidel tagab annustamine üks kord ööpäevas kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui seisvas asendis kogu ööpäeva jooksul. Kuna ravimi toime saabub aeglaselt, siis amlodipiini manustamisega ei kaasne ägedat hüpertensiooni.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel põhjustasid amlodipiini terapeutilised annused neeruveresoonte resistentsuse vähenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiirenemist ning efektiivset plasmavoogu neerudes, ilma filtratsiooni fraktsiooni muutuse või proteiinuuriata.

Amlodipiiniga ei ole kaasnenud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega plasma lipiidide taseme muutusi, mistõttu ta sobib kasutamiseks astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja koormuspõhised kontrollitud kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitasid, et amlodipiin ei põhjusta

südamepuudulikkuse kliinilist halvenemist, mida mõõdeti koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hindamiseks, kes said digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud suremuse riski ega südamepuudulikkuse kombineeritud suremuse ja haigestumuse riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega ja ilma kaasuvale isheemiatõvele osutavate kliiniliste sümptomite ja objektiivsete leidudeta patsientidega läbiviidud amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud jätku-uuringutes (PRAISE-2), kus patsiendid said AKE inhibiitorite, digitaalse ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei omanud amlodipiin toimet üldisele kardiovaskulaarsele suremusele. Samal populatsioonil kaasnes amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta, vaatamata asjaolule, et platseeboga võrreldes ei täheldatud mingit olulist erinevust südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduses.

Telmisartaan/Amlodipiin

1 461 kerge või keskmise raskusastmega hüpertensiooniga (keskmine diastoolne vererõhk istudes ≥ 95 ja < 119 mmHg) patsientidel läbiviidud 8-nädalase kestusega mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud paralleelsete gruppidega faktoriaaluuringus oli Onduarp'iga kombinatsioonannusega ravi tulemuseks oluliselt suurem diastoolse ja süstoolse vererõhu langus ning kiirem reguleerimine kui vastavate komponentide monoterapia puhul.

Onduarp'iga esinesid süstoolse/diastoolse vererõhu annuse suurusel olenevad langused terapeutilise annuse ulatuses: $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) ja $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoolse vererõhu langus alla 90 mmHg saavutati vastavalt 71,6%, 74,8%, 82,1% ja 85,3%-l patsientidest. Väärtused on kohandatud vastavalt algväärtusele ja riigile.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saabus 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Keskmise või raske astme hüpertensiooniga (DVR ≥ 100 mmHg) 1 050 patsiendiga alagrupist esines 32,7...51,8%-l piisav ravivastus kas telmisartaani või amlodipiini monoterapiale. Täheldatud keskmised muutused süstoolse/diastoolse vererõhus kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas amlodipiini 5 mg ($-22,2/-17,2$ mmHg annusega 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg annusega 80 mg/5 mg), olid võrreldavad või suuremad kui amlodipiini 10 mg annusega ($-21,0/-17,6$ mmHg), ning nendega kaasnes oluliselt vähem turseid (1,4% annusega 40 mg/5 mg; 0,5% annusega 80 mg/5 mg; 17,6% amlodipiini 10 mg annusega).

Automatiseeritud ambulatoorne vererõhu kontrollimine (AVRK), mis viidi läbi 562 patsiendiga alagrupil, kinnitas samu tulemusi, mida täheldati statsionaarselt süstoolse ja diastoolse vererõhu languse osas kogu ööpäevase manustamisvahelise perioodi jooksul.

Ühes edasises mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivselt kontrollitud paralleelgruppidega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 1 097 kerge kuni raskekujulise hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 5 mg annusele, manustati patsientidele Onduarp'i (40 mg/5 mg või 80 mg/5 mg) või amlodipiini üksikult (5 või 10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises ($-13,6/-9,4$ mmHg ja $-15,0/-10,6$ mmHg 40 mg/5 ja 80 mg/5 mg puhul *versus* $-6,2/5,7$ mmHg ja $-11,1/-8,0$ mmHg amlodipiini 5 mg ja 10 mg puhul) mõlemast amlodipiini monoterapiast annusest ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu reguleerimise suhtarvud, võrreldes vastavate monoterapiatega (56,7% ja 63,8% kombinatsioonidega 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg *versus* 42% ja 56,7% amlodipiini annustega 5 mg ja 10 mg). Tursete määrad olid kombinatsioonidel 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg oluliselt madalamad kui 10 mg amlodipiinil (vastavalt 4,4% ja 24,9%).

Ühes teises mitmekeskeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivselt kontrollitud paralleelgruppidega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 947 kerge- kuni raskekujulise hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 10 mg annusele, manustati patsientidele Onduarp'i (40 mg/10 mg või 80 mg/10 mg) või amlodipiini üksikult (10 mg). Pärast 8 ravinäädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises ($-11,1/-9,2$ mmHg ja $-11,3/-9,3$ mmHg vastavalt 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg puhul *versus* $-7,4/-6,5$ mmHg amlodipiini 10 mg puhul) ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu normaliseerumise suhtarvud, võrreldes monoteraapiaga (63,7% ja 66,5% kombinatsioonidega 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg *versus* 51,1% 10 mg amlodipiiniga).

Kahes vastavas avatud pikaajalises jätku-uuringus, mis kestsid täiendava 6 kuu jooksul, säilis Onduarp toime uuringuperioodi jooksul. Lisaks tõestati, et mõnedel patsientidel, kel ei esinenud piisavat ravivastust kombinatsioonile Onduarp 40 mg/10 mg, esines täiendav vererõhu langus Onduarp annuse suurendamisel kombinatsioonini 80 mg/10 mg.

Onduarp kliinilise uuringu programmis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus madal – ainult 12,7%-l ravitud patsientidest esines kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid perifeersed tursed ja pearinglus, vt ka lõik 4.8. Täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida võis oodata komponentide telmisartaani ja amlodipiini ohutusprofiilidest. Mingeid uusi ega raskekujulisemaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Tursetega seotud juhtumid (perifeerne turse, generaliseerunud turse ja turse) olid järjekindlalt harvemad Onduarp-ravi saanud patsientidel, võrreldes nendega, kes said 10 mg amlodipiini. Faktoriaalse kavandiga uuringus olid tursete määrad 1,3% Onduarp 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg puhul, 8,8% Onduarp 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg puhul ning 18,4% amlodipiini 10 mg puhul. Patsientidel, keda ei kontrollitud 5 mg amlodipiiniga, olid tursete määrad 4,4% kombinatsioonide 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg puhul ning 24,9% amlodipiini 10 mg puhul.

Onduarp antihüpertensiivne toime ei olenenud vanusest ega soost ning suhkurtõve olemasolust või puudumisest.

Onduarp'i ei ole uuritud peale hüpertensiooniga patsientide ühelgi patsiendipopulatsioonil. Telmisartaani on uuritud suures tulemusuuringus 25 620-l kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendil (ONTARGET). Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud südame isheemiatõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kogu esitada Onduarp'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta seoses hüpertensiooniga (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediaatrias).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annuste kombinatsiooni (FAK) farmakokineetika

Onduarp imendumise kiirus ja ulatus on võrdväärne telmisartaani ja amlodipiini biosaadavusega, kui neid manustada eraldi tablettidena.

Imendumine

Telmisartaan imendub kiiresti, kuid imendunud aine hulk on varieeruv. Telmisartaani keskmine absoluutne poolväärtusaeg on umbes 50%. Kui telmisartaani võtta koos toiduga, varieerub telmisartaani plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) alates ligikaudu 6% (40 mg annus) kuni ligikaudu 19% (160 mg annus). 3 tundi pärast manustamist on kontsentratsioon plasmas ühesugune, vaatamata sellele, kas telmisartaani võeti tühja kõhuga või koos toiduga.

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub ravim hästi, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 ja 80%. Söömine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (>99,5%), peamiselt albumiini ja α -1 happe glükoproteiiniga. Keskmine jaotusruumala tasakaalu kontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Amlodipiini jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleeruvast amlodipiinist seondub hüpertensiivsetel patsientidel plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel esialgse aine glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole tuvastatud mingit farmakoloogilist aktiivsust.

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult (ligikaudu 90%) maksas inaktiivseteks metaboliitideks.

Eliminatsioon

Telmisartaani iseloomustab biekspponentsiaalne lõhustamisfarmakokineetika ja tema lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on >20 tunni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusega ebaoproportsionaalselt. Telmisartaani kasutamisel soovituslikes annustes ei ole tuvastatud kliiniliselt olulist kumuleerumist. Kontsentratsioonid plasmas olid naistel kõrgemad kui meestel, ilma et see oleks oluliselt mõjutanud efektiivsust.

Pärast telmisartaani suukaudset (ja veenisest) manustamist eritub aine peaaegu eranditult väljaheitega muutumatul kujul. Kumulatiivne eritumine uriiniga on <1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1 000 ml/min), võrreldes maksa verevooga (umbes 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi, mis vastab manustamisele üks kord ööpäevas. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast pidevat manustamist. 10% esialgselt amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest erituvad uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaani väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg ebaoproportsionaalselt.

Amlodipiini farmakokineetika on lineaarne.

Eripopulatsioonid

Lapsed (vanuses alla 18 aasta)

Seoses lastega farmakokineetika andmed puuduvad.

Sugu

Telmisartaani plasmakontsentratsioonide osas täheldati erinevusi, kusjuures naistel olid C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 3 ja 2 korda suuremad kui meestel.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud noortel ja eakatel patsientidel.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on ühesugune nii eakatel kui noorematel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens vähenema, mille tulemuseks on AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja kasv.

Neerukahjustus

Kerge, keskmise või raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel täheldati telmisartaani kontsentratsiooni kahekordistumist plasmas. Siiski täheldati dialüüsravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel madalamaid kontsentratsioone plasmas. Telmisartaan on neerupuudulikkusega patsientidel plasmavalkudega väga seonduv, mistõttu teda ei saa dialüüsi abil eemaldada. Neerukahjustusega patsientidel ei muutu eliminatsiooni poolväärtusaeg. Amlodipiini farmakokineetikat neerukahjustus oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse tõusu kuni peaaegu 100%. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud. Maksapuudulikkusega patsientidel esineb amlodipiini kliirensi vähenemine, mille tulemuseks on AUC suurenemine ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna telmisartaani ja amlodipiini mittekliinilised toksikoloogilised profiilid ei kattu, siis polnud oodata ka nende kombinatsiooni puhul liigset toksilisust. Seda kinnitas subkrooniline (13-nädalane) toksikoloogia uuring rottidel, kel testiti telmisartaani ja amlodipiini annuste tasemeid 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide olemasolevad prekliinilised andmed on kirjeldatud allpool.

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuuringutes põhjustasid annused, mis viisid esile kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüütide, hemoglobiini, hematokriti) vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere uurealämmastiku ja kreatiniini tõusu) ja kaaliumi sisalduse tõusu seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskestast kahjustusi (erosioone, haavandeid või põletikke). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl lahuse lisamisega.

Loomaliikidel täheldati reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Need muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide klassi toime, ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

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 tuvastatud tõendeid mutageensuse ega olulise klastogeense aktiivsuse kohta ning rottidel ja hiirtel ei leidnud tõestust kartsinogeensust.

Amlodipiin

Traditsioonilistel farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali uuringutel põhinevalt ei näidanud prekliinilised andmed mingit spetsiaalset ohtu inimesele. Rottidega läbiviidud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täheldati suurte annuste korral hilinevad sünnitust, rasket sünnitustegevust ning loodete ja vastsündinute elulemuse langust. Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmaleaadiga annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg/ööpäevas (umbes 10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg/ööpäevas/m² alusel) (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Briljantsinine FCF (E 133)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Preželatiniseerituditärklis
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, milles paikneb 28 tabletti või alumiinium/alumiiniumperforeeritud üksikannuse blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) multipakendis, milles paikneb 360 (4 pakendit 90 x 1) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/729/003 (28 tabletti)

EU/1/11/729/004 (360 (4 x 90 x 1) tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 24. november 2011

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 337,28 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sinine ja valge ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, mille ühele küljele on graveeritud toote kood A4 ning teisele küljele firma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanuil:

Lisaravi

Onduarp on näidustatud täiskasvanuile, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiiniga.

Asendusravi

Täiskasvanud patsiendid, kes võtavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Onduarp'i, mis sisaldab samade komponentide annuseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Onduarp tablettide soovituslik annus on üks tablett ööpäevas.

Onduarp maksimaalne soovituslik annus on 80 mg/10 mg, üks tablett ööpäevas.

Onduarp on näidustatud pikaajaliseks raviks.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahлага ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suureneneda, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist (vt lõik 4.5).

Lisaravi

Onduarp 80 mg/10 mg võib kasutada patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud Onduarp 40 mg/10 mg või Onduarp 80 mg/5 mg annustega.

Enne fikseeritud annuste kombinatsioonile üleviimist soovitatakse komponentide annuste (st amlodipiini ja telmisartaani) individuaalset tiitrimist. Kliinilise sobivuse korral võib kaalutleda otsest üleviimist monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Patsiendid, keda on ravitud 10 mg amlodipiiniga ja kel esineb mõni annuse suurusest olenev kõrvaltoime – nt turse –, võib üle viia Onduarp annusele 40 mg/5 mg üks kord ööpäevas, vähendades seega amlodipiini annust, ilma et väheneks üldine oodatav antihüpertensiivne ravivastus.

Asendusravi

Patsiendid, kes saavad telmisartaani ja amlodipiini eraldi tablettidena, võivad selle asemel võtta Onduarp tablette üks kord ööpäevas, mis sisaldavad samasuguse annuse kumbagi komponenti, mis parandab mugavust ja ravisoostumust.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusastme neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annustamist kohandada. Raskekujulise neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud. Onduarp kasutamisel sellistel patsientidel soovitatakse ettevaatust, kuna amlodipiin ja telmisartaan ei ole dialüüsitavad (vt ka lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsientidele ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on telmisartaani kasutamine koos aliskireeniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge või keskmise raskusastme maksakahjustusega patsientidele tuleb Onduarp'i manustada ettevaatusega. Telmisartaani annus ei tohi ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). Onduarp on vastunäidustatud raskekujulise maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

Onduarp ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Onduarp'i võib võtta toidust olenemata. Onduarp'i soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihüdropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Sapiteede obstruktiivsed häired ja raskekujuline maksakahjustus
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Raskekujuline hüpotensioon
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste)
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

Telmisartaani kasutamine koos aliskireeniga on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil raseduse ajal

kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Telmisartaan elimineerub enamal jaol sapiga. Võib oodata, et sapiteede obstruktiivse häire või maksapuudulikkusega patsientidel esineb vähenenud kliirens. Lisaks – nagu kõigi kaltsiumi antagonistide puhul – on amlodipiini poolväärtusaeg maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pikenenud ning annustamissoovitusi ei ole kehtestatud.

Seetõttu tuleb sellistel patsientidel Onduarp'i kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui patsiente, kel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos, ravitakse reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega, esineb raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse suurenenud risk.

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui Onduarp'i kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus Onduarp kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidele.

Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüpovoleemia

Patsientidel, kel on vereruumala ja/või naatriumi sisaldus veres vähenenud – nt tugeva diureetilise ravi, toidusoola piiramise, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel –, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Neid seisundeid tuleb enne telmisartaani manustamist korrigeerida. Kui Onduarp'iga kaasneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada lamavasse asendisse ja kui vajalik, siis infundeerida veeni füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Kui vererõhk on stabiliseerunud, võib ravi jätkata.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi kahekordne blokaad

Telmisartaani kasutamine kombinatsioonis aliskireeniga on suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel on täheldatud tundlikel inimestel hüpotensiooni, sünnikoopi, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni muutusi (sh ägedat neerupuudulikkust), eriti seda süsteemi mõjutavate ravimitega kombineerimisel. Seega ei soovitata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi kahekordset blokeerimist (nt telmisartaani manustamist koos teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokaatoritega). Kui selliste ravimite samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, soovitatakse neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida.

Teised reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamisega kaasnenud äge hüpotensioon, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiini süsteemi inhibeerimise kaudu. Seega ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- ja mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Ebastabiilne stenokardia, äge müokardiinfarkt

Puuduvad andmed, mis toetaksid Onduarp kasutamist ebastabiilse stenokardia puhul ja müokardiinfarkti ajal või ühe kuu jooksul pärast seda.

Südamepuudulikkus

Amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud uuringutes (PRAISE-2), millesse olid kaasatud NYHA III ja IV klassi mitte-isheemilise etioloogiaga südamepuudulikkusega patsiendid, kaasnes amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta, ehkki platseeboga võrreldes ei esinenud märkimisväärt erinevust südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduse osas (vt lõik 5.1).

Insuliini või suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkurtõve patsiendid

Neil patsientidel võib telmisartaan raviga kaasneda hüpoglükeemia. Seega tuleb neil patsientidel kaalutleda korralist vereglükoosi taseme jälgimist. Vastaval näidustusel võib vajalikuks osutuda insuliini või diabeedivastase ravimi annuse kohandamine.

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavad ravimid võivad põhjustada hüperkaleemiat. Hüperkaleemia võib lõppeda surmaga eakatel patsientidel, neerupuudulikkuse või suhkurtõvega patsientidel, samaaegselt teisi potentsiaalselt kaaliumi taset tõstvaid ravimeid kasutavatel ja/või kaasuvate kaaliumi taset tõstvate seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Hüperkaleemia peamiseks riskifaktoriteks tuleb pidada:

- suhkurtõbe, neerukahjustust, vanust (>70 aasta)
- kombinatsiooni vähemalt ühe teise reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjustava ravimi või kaaliumi sisaldava toidulisandiga. Ravimid või ravimite terapeutilised grupid, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosuppressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim.
- kaasuvad raskendavad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakude lahustumine (nt äge jäsme isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Sellistel patsientidel tuleb kaaliumi taset seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Sorbitool

See ravim sisaldab sorbitooli (E420). Patsiendid, kel esineb harvaesinev pärilik fruktoosi talumatuse häire, ei tohi Onduarp'i kasutada.

Muud

Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu alandamine isheemilise kardiomüopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud selle fikseeritud annustega kombinatsiooni kahe komponendi vahel mingeid koostoimeid.

Kombinatsiooniga sageli esinevad koostoimed

Ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel võib Onduarp vererõhku langetav toime tugevneda.

Vererõhku langetava potentsiaaliga ravimid

Farmakoloogilistel omadustel põhinevalt võib oodata, et järgnevad ravimpreparaadid võivad potentseerida kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sh Onduarp hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib alkohol süvendada ortostaatilist hüpotensiooni.

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Telmisartaani ja aliskireeni kombinatsioon on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele ning on mittesoovitav teiste patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumi lisandid

Angiotensiin II retseptori antagonistid nagu telmisartaan nõrgendavad diureetikumi poolt esile kutsutud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid, ning kaaliumi lisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi sisalduse tõusu seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ja mõõtes sageli kaaliumi sisaldust seerumis.

Liitium

Samaaegse liitiumi ja angiotensiini konverteasi inhibiitorite ning angiotensiin II retseptori antagonistide, sh telmisartaani, kasutamise ajal on täheldatud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist. Kui osutub vajalikuks sellise kombinatsiooni kasutamine, soovitatakse liitiumi kontsentratsiooni seerumis hoolikalt jälgida.

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet. Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakatel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel) võib samaaegse angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklo-oksügenaasi inhibiitorite manustamine põhjustada täiendavat neerufunktsiooni halvenemist, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni kasutada ettevaatlikult, eriti eakatel. Patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning arvestada neerufunktsiooni jälgimise vajadusega pärast kaasuva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Ramipriil

Ühes uuringus, milles manustati samaaegselt telmisartaani ja ramipriili, oli tulemuseks ramipriili ja ramipriilaadi AUC_{0-24} ja C_{max} kuni 2,5-kordne tõus. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Digoksiin

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

Amlodipiiniga seotud kõrvaltoimed

Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid

CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini samaaegsel kasutamisel noortel patsientidel ja diltiaseemi samaaegsel kasutamisel eakatel tõusis amlodipiini kontsentratsioon plasmas vastavalt 22% ja 50%. Siiski ei ole selle leiu kliiniline tähendus teada. Ei saa välistada, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (st ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) võivad tõsta amlodipiini kontsentratsiooni plasmas suuremal määral kui diltiaseem. Amlodipiini tuleb koos CYP3A4 inhibiitoritega kasutada ettevaatlikult. Ometi ei ole registreeritud mingeid kõrvaltoimeid, mis oleksid omistatavad sellisele koostoimele.

CYP3A4 indutseerijad

Puuduvad andmed toime kohta, mida CYP3A4 indutseerijad võiksid avaldada amlodipiinile. Samaaegne CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiini, naistepuna) kasutamine võib põhjustada amlodipiini kontsentratsiooni langust plasmas.

Greipfruut ja greipfruudi mahl

240 ml greipmahla samaaegsel manustamisel amlodipiini 10 mg ühekordse suukaudse annusega 20 tervele vabatahtlikule ei esinenud märkimisväärset tõuset amlodipiini farmakokineetiliste omadustele. Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole patsientidele siiski soovitatav kuna greipfruut ja greipfruudimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Simvastatiit

Amlodipiini ja simvastatiini 80 mg korduvate annuste koosmanustamise tagajärjel tõusis simvastatiini kontsentratsioon kuni 77%, võrreldes ainult simvastatiiniga. Seega tuleb piirata simvastatiini annust patsientidel, kes saavad 20 mg amlodipiini ööpäevas.

Muud

Amlodipiini on ohutult manustatud koos digoksiini, varfariini, atorvastatiini, antatsiidide (alumiiniumhüdroksiidi geel, magneesiumhüdroksiid, simetikon), tsimetidiini, tsüklosporiini, antibiootikumide ja suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimitega. Amlodipiini ja sildenafili kombinatsiooni manustamisel avaldas kumbki ravim iseseisvalt omaenda vererõhku langetavat toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Onduarp kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid piisavalt. Reproduktiivse toksilisuse uuringuid loomadel ei ole TWINSTA'ga läbi viidud.

Telmisartaan

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

Telmisartaani uuringud loomadel on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski pärast AKE inhibiitorite toimet raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole olnud otsustav, kuid siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. Samas kui puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Välja arvatud juhul, kui jätkuvat ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeerivad patsiendid viia üle alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mis omavad tõestatud ohutusprofiili raseduse ajal kasutamiseks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonisti ravi toime raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustavad inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperekaleemia) (vt lõik 5.3). Kui angiotensiin II retseptori antagonistide toime peaks esinema alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav läbi viia neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Väikelapsi, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult jälgida võimaliku hüpotensiooni osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Andmed, mis on saadud selle ravimiga läbiviidud uuringutest piiratud arvuga rasedatel, ei ole näidanud, et amlodipiin või teised kaltsiumi retseptori antagonistid avaldaksid kahjulikku toimet loote tervisele. Siiski esineb pikenenud sünnituse risk.

Imetamine

Kuna telmisartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, ei soovitata Onduarp'i sel perioodil kasutada ning tuleks eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud – eriti, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Fertiilsus

Fikseeritud annuste kombinatsiooni või üksikute komponentide kohta kontrollitud kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Eraldi reproduktiivtoksisuse uuringuid telmisartaani ja amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil mingeid toimeid meeste ega naiste viljakusele. Samuti ei tuvastatud amlodipiinil mingeid toimeid meeste ja naiste viljakusele (vt lõik 5.3).

Seoses kaltsiumikanali blokaatoritega on prekliinilistes ja *in vitro* uuringutes täheldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peades, mis võivad kahjustada viljastamist. Selle kliinilist tähendust ei ole tõestatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Onduarp'il on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Patsiente tuleb teavitada, et neil võivad ravi ajal esineda kõrvaltoimed nagu sünnikoop, unisus, pearinglus või peapööritus (vt lõik 4.8). Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinate

käsitsemisel. Kui patsientidel esinevad sellised kõrvaltoimed, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Onduarp ohutust ja taluvust hinnati viies kontrollitud kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud üle 3 500 patsiendi, kellest üle 2 500 said telmisartaani kombinatsioonis amlodipiiniga.

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks on pearinglus ja perifeersed tursed. Harva võib esineda raskekujuline süngoop (vähem kui ühel 1 000 patsiendist).

Koondtabelina loetletud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedustele, rakendades järgmist traditsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			tsüstiit
Psühhiaatrilised häired			depressioon, ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired	pearinglus	unisus, migreen, peavalu, paresteesia	süngoop, perifeerne neuropaatia, hüpesteesia, maitsehäired, treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused		peapööritus	
Südame häired		bradükardia, südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		köha	
Seedetrakti häired		kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus	oksendamine, igemete hüpertroofia, düspepsia, suukuivus
Naha ja nahaaluskude kahjustused		sügelus	ekseem, erüteem, lööve
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused		liigesevalu, lihasspasmid (jalakrambid), lihasvalu	seljavalu, valu jäsemes (jalavalu)
Neerude ja kuseteede häired			õine urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		erektiioonihäired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	perifeerne turse	asteenia, valu rinna piirkonnas, väsimus, tursed	haiglane enesetunne
Uuringud		suurenenud maksaensüümide aktiivsus	kusihappe kontsentratsiooni tõus veres

Täiendav teave üksikkomponentide kohta

Kõrvaltoimed, mida on eelnevalt täheldatud seoses ühega üksikkomponentidest (telmisartaani või amlodipiiniga), võivad olla ka Onduarp potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole tuvastatud kliinilistes uuringutes ega registreerimisjärgselt.

Telmisartaan

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt:	ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit, kuseteede infektsioon, sh tsüstiit
Harv:	sepsis, sh surmaga lõppev ¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt:	aneemia
Harv:	trombotsütopeenია, eosinofiilia

Immuunsüsteemi häired

Harv:	ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon
-------	--

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Silma kahjustused

Harv:	nägemishäire
-------	--------------

Südame häired

Harv:	tahhükardia
-------	-------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	düspnoe
------------	---------

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt:	meteorism
Harv:	ebamugavustunne kõhus

Maksa ja sapiteede häired

Harv:	maksafunktsiooni hälve, maksa häire ²
-------	--

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt:	liighigistamine
Harv:	angioödeem (fataalse lõppega), ravimlööve, toksiline nahalööve, urtikaaria

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused

Harv:	kõõlusevalu (tendiniiditaolised sümptomid)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv:	gripitaoline haigus
-------	---------------------

Uuringud

Aeg-ajalt:	kreatiniini tõus veres
Harv:	kreatiinfosfokinaasi tõus veres, hemoglobiini vähenemine

¹: selline juhtum võib olla juhuslik leid või olla seotud seni teadmata mehhanismiga.

²: enamus müügi järgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid seoses telmisartaniga esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: leukotsüpeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: hüpotükeemia

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: meeleoluhäired

Harv: segasusseisund

Närvisüsteemi häired

Väga harv: ekstrapüramidaalsündroom

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemiskahjustus

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus

Südame häired

Väga harv: müokardiinfarkt, arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendusarütmia

Vaskulaarsed häired

Väga harv: vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, riniit

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: sooletegevuse muutus

Väga harv: pankreatiit, gastriit

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti seotud kolestaasiga)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liigne higistamine, eksanteem

Väga harv: angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, fotosensitiivsus

Neeru- ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: urineerimishäired, suurenenud urineerimissagedus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: valu

Uuringud

Aeg-ajalt: kaalutõus, kaalulangus

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannuse nähud ja sümptomid on arvatavasti kooskõlas liigsete farmakoloogiliste toimetega. Telmisartaani üleannustamise kõige silmapaistvamateks nähtudeks on arvatavasti hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia, pearinglus, kreatiniini tõus seerumis ning samuti on täheldatud ägedat neerupuudulikkust.

Amlodipiini üleannuse tulemuseks võivad olla liigne perifeerne vasodilatatsioon ja reflektoorne tahhükardia. On täheldatud märkimisväärsel ja arvatavasti pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini ja hõlmates letaalse lõppega šokki.

Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi oleneb sellest, kui kaua on möödunud ravimi manustamisest, ja sümptomite raskusastmest. Soovitatavateks abinõudeks on oksendamise esile kutsumine ja / või maoloputus. Aktiveeritud söest võib abi olla nii telmisartaani kui amlodipiini üleannuse ravis.

Sageli tuleb jälgida elektrolüüte ja kreatiniini seerumis. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada lamavasse asendisse, jäsmed kõrgemal, ning taastada kiiresti soola kontsentratsioon ja vereruumala. Tuleb alustada toetusravi. Kasulikuks võib osutuda veenisisene kaltsiumglükonaadi manustamine, et muuta kaltsiumikanali blokaadi toimed pöörduvaks. Telmisartaan ja amlodipiin ei ole dialüüsi abil eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB04

Onduarp[®] is on ühendatud kaks antihüpertensiivset ühendit, millel on teineteist täiendav vererõhku reguleeriv mehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide puhul: angiotensiin II retseptori antagonist telmisartaan ja dihüdropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaator amlodipiin. Nende ainete kombinatsioon omab summeerunud antihüpertensiivset toimet, vähendades vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi.

Onduarp, manustatuna üks kord ööpäevas, kutsub esile efektiivse ja püsiva vererõhu languse 24-tunnilise terapeutilise annustamisvahemiku jooksul.

Telmisartaan

Telmisartaan on suukaudselt toimiv ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (AT₁ tüübi) antagonist. Telmisartaan tõrjub angiotensiin II väga kõrge afiinsusega välja selle seondumiskohast AT₁ retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teada olevate toimete eest. Telmisartaan ei oma mingit osalist agonistlikku toimet AT₁ retseptoril. Telmisartaan seondub selektiivselt AT₁ retseptoriga. Seondumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sh AT₂ ega teiste, vähem spetsiifiliste AT retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole teada, nagu pole teada ka nende võimalikust ülestimuleerimisest tulenev toime angiotensiin II poolt, mille kontsentratsiooni telmisartaan tõstab. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri

reniini inimplasmas ega blokeeriioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis on ka bradükiniini lõhustav ensüüm. Seega ei ole oodata bradükiniinist vahendatud kõrvaltoimete potentseerumist.

Inimestel inhibeerib telmisartaani 80 mg annus peaaegu täielikult angiotensiin II poolt esile kutsutud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime kestab üle 24 tunni ning on mõõdetav veel kuni 48 tunni pärast.

Pärast telmisartaani esimest annust ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Vererõhu maksimaalne langus saabub tavaliselt 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning püsib pikaajalise ravi jooksul.

Antihüpertensiivne toime püsib ühtlasena 24 tundi pärast annustamist, mille hulka kuuluvad ka viimased 4 tundi enne järgmist annust, mida on tõestanud ambulatoorsed vererõhu mõõtmised. Seda on kinnitanud minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhtarvud, mis on olnud järjekindlalt üle 80% pärast telmisartaani 40 ja 80 mg annuseid platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Süstoolse vererõhu (SVR) esialgse väärtuse saavutamiseks kuluva aja suhtes esineb ilmne kalduvus annuse suurusest sõltuvusele. Selles osas ei ole diastoolset vererõhku (DVR) puudutavad andmed kooskõlas.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab telmisartaan nii süstoolset kui diastoolset vererõhku, muutmata pulsisagedust. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime lisandumine tema hüpotensiivsele toimele vajab veel määratlemist. Telmisartaani antihüpertensiivne efektiivsus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste rühmade esindajate (tõestatud kliinilistes uuringutes, milles võrreldi telmisartaani amlodipiini, atenooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga) puhul täheldatuga.

Pärast telmisartaanravi järsku lõpetamist taastub järk-järgult mitme päeva jooksul ravieelne vererõhk, ilma et esineks hüpertensiooni tagasilöögi ilminguid.

Kliinilistes uuringutes, milles võrreldi otseselt telmisartaani ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid, esines kuiv köha telmisartaanravi saanud patsientidel tunduvalt harvemini.

Amlodipiin

Amlodipiin on kaltsiumioonide sisenemise inhibiitor dihüdropüridiini rühmast (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoontkonna silelihastes. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele, mille tulemuseks on veresoonte perifeerse resistentsuse vähenemine ja vererõhu langus. Eksperimentaalandmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt vaskulaarselektiivne, avaldades tugevamat toimet veresoonte silelihasrakkudele kui südamelihase rakkudele.

Hüpertensiooniga patsientidel tagab annustamine üks kord ööpäevas kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui seisvas asendis kogu ööpäeva jooksul. Kuna ravimi toime saabub aeglaselt, siis amlodipiini manustamisega ei kaasne ägedat hüpertensiooni.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel põhjustasid amlodipiini terapeutilised annused neeruveresoonte resistentsuse vähenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiirenemist ning efektiivset plasmavoogu neerudes, ilma filtratsiooni fraktsiooni muutuse või proteiinuuriata.

Amlodipiiniga ei ole kaasnenud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega plasma lipiidide taseme muutusi, mistõttu ta sobib kasutamiseks astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja koormuspõhised kontrollitud kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitasid, et amlodipiin ei põhjusta

südamepuudulikkuse kliinilist halvenemist, mida mõõdeti koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hindamiseks, kes said digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud suremuse riski ega südamepuudulikkuse kombineeritud suremuse ja haigestumuse riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega ja ilma kaasuvale isheemiatõvele osutavate kliiniliste sümptomite ja objektiivsete leidudeta patsientidega läbiviidud amlodipiini pikaajalistes platseeboga kontrollitud jätku-uuringutes (PRAISE-2), kus patsiendid said AKE inhibiitorite, digitaalse ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei omanud amlodipiin toimet üldisele kardiovaskulaarsele suremusele. Samal populatsioonil kaasnes amlodipiiniga rohkem teateid kopsuturse kohta, vaatamata asjaolule, et platseeboga võrreldes ei täheldatud mingit olulist erinevust südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduses.

Telmisartaan/Amlodipiin

1 461 kerge või keskmise raskusastmega hüpertensiooniga (keskmine diastoolne vererõhk istudes ≥ 95 ja < 119 mmHg) patsientidel läbiviidud 8-nädalase kestusega mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud paralleelsete gruppidega faktoriaaluuringus oli Onduarp iga kombinatsioonannusega ravi tulemuseks oluliselt suurem diastoolse ja süstoolse vererõhu langus ning kiirem reguleerimine kui vastavate komponentide monoterapia puhul.

Onduarp'iga esinesid süstoolse/diastoolse vererõhu annuse suurusel olenevad langused terapeutilise annuse ulatuses: $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) ja $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoolse vererõhu langus alla 90 mmHg saavutati vastavalt 71,6%, 74,8%, 82,1% ja 85,3%-l patsientidest. Väärtused on kohandatud vastavalt algväärtusele ja riigile.

Enamus antihüpertensiivsest toimest saabus 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Keskmise või raske astme hüpertensiooniga (DVR ≥ 100 mmHg) 1 050 patsiendiga alagrupist esines 32,7...51,8%-l piisav ravivastus kas telmisartaani või amlodipiini monoterapiale. Täheldatud keskmised muutused süstoolse/diastoolse vererõhus kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas amlodipiini 5 mg ($-22,2/-17,2$ mmHg annusega 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg annusega 80 mg/5 mg), olid võrreldavad või suuremad kui amlodipiini 10 mg annusega ($-21,0/-17,6$ mmHg), ning nendega kaasnes oluliselt vähem turseid (1,4% annusega 40 mg/5 mg; 0,5% annusega 80 mg/5 mg; 17,6% amlodipiini 10 mg annusega).

Automatiseeritud ambulatoorne vererõhu kontrollimine (AVRK), mis viidi läbi 562 patsiendiga alagrupil, kinnitas samu tulemusi, mida täheldati statsionaarselt süstoolse ja diastoolse vererõhu languse osas kogu ööpäevase manustamisvahelise perioodi jooksul.

Ühes edasises mitmekeskeselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivselt kontrollitud paralleelgruppidega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 1 097 kerge kuni raskekujulise hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 5 mg annusele, manustati patsientidele Onduarp'i (40 mg/5 mg või 80 mg/5 mg) või amlodipiini üksikult (5 või 10 mg). Pärast 8 ravinädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises ($-13,6/-9,4$ mmHg ja $-15,0/-10,6$ mmHg 40 mg/5 ja 80 mg/5 mg puhul *versus* $-6,2/5,7$ mmHg ja $-11,1/-8,0$ mmHg amlodipiini 5 mg ja 10 mg puhul) mõlemast amlodipiini monoterapiast annusest ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu reguleerimise suhtarvud, võrreldes vastavate monoterapiatega (56,7% ja 63,8% kombinatsioonidega 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg *versus* 42% ja 56,7% amlodipiini annustega 5 mg ja 10 mg). Tursete määrad olid kombinatsioonidel 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg oluliselt madalamad kui 10 mg amlodipiinil (vastavalt 4,4% ja 24,9%).

Ühes teises mitmekeskeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivselt kontrollitud paralleelgruppidega uuringus, millesse oli kaasatud kokku 947 kerge- kuni raskekujulise hüpertensiooniga patsienti, kel ei esinenud piisavat ravivastust amlodipiini 10 mg annusele, manustati patsientidele Onduarp'i (40 mg/10 mg või 80 mg/10 mg) või amlodipiini üksikult (10 mg). Pärast 8 ravinäädalat oli kumbki kombinatsioon statistiliselt oluliselt parem süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamises ($-11,1/-9,2$ mmHg ja $-11,3/-9,3$ mmHg vastavalt 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg puhul *versus* $-7,4/-6,5$ mmHg amlodipiini 10 mg puhul) ning saavutati suuremad diastoolse vererõhu normaliseerumise suhtarvud, võrreldes monoteeraapiaga (63,7% ja 66,5% kombinatsioonidega 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg *versus* 51,1% 10 mg amlodipiiniga).

Kahes vastavas avatud pikaajalises jätku-uuringus, mis kestsid täiendava 6 kuu jooksul, säilis Onduarp toime uuringuperioodi jooksul. Lisaks tõestati, et mõnedel patsientidel, kel ei esinenud piisavat ravivastust kombinatsioonile Onduarp 40 mg/10 mg, esines täiendav vererõhu langus Onduarp annuse suurendamisel kombinatsioonini 80 mg/10 mg.

Onduarp kliinilise uuringu programmis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus madal – ainult 12,7%-l ravitud patsientidest esines kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid perifeersed tursed ja pearinglus, vt ka lõik 4.8. Täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida võis oodata komponentide telmisartaani ja amlodipiini ohutusprofiilidest. Mingeid uusi ega raskekujulisemaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Tursetega seotud juhtumid (perifeerne turse, generaliseerunud turse ja turse) olid järjekindlalt harvemad Onduarp-ravi saanud patsientidel, võrreldes nendega, kes said 10 mg amlodipiini. Faktoriaalse kavandiga uuringus olid tursete määrad 1,3% Onduarp 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg puhul, 8,8% Onduarp 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg puhul ning 18,4% amlodipiini 10 mg puhul. Patsientidel, keda ei kontrollitud 5 mg amlodipiiniga, olid tursete määrad 4,4% kombinatsioonide 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg puhul ning 24,9% amlodipiini 10 mg puhul.

Onduarp antihüpertensiivne toime ei olenenud vanusest ega soost ning suhkurtõve olemasolust või puudumisest.

Onduarp'i ei ole uuritud peale hüpertensiooniga patsientide ühelgi patsiendipopulatsioonil. Telmisartaani on uuritud suures tulemusuuringus 25 620-l kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendil (ONTARGET). Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud südame isheemiatõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kogu esitada Onduarp'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta seoses hüpertensiooniga (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediaatrias).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annuste kombinatsiooni (FAK) farmakokineetika

Onduarp imendumise kiirus ja ulatus on võrdväärne telmisartaani ja amlodipiini biosaadavusega, kui neid manustada eraldi tablettidena.

Imendumine

Telmisartaan imendub kiiresti, kuid imendunud aine hulk on varieeruv. Telmisartaani keskmine absoluutne poolväärtusaeg on umbes 50%. Kui telmisartaani võtta koos toiduga, varieerub telmisartaani plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) alates ligikaudu 6% (40 mg annus) kuni ligikaudu 19% (160 mg annus). 3 tundi pärast manustamist on kontsentratsioon plasmas ühesugune, vaatamata sellele, kas telmisartaani võeti tühja kõhuga või koos toiduga.

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub ravim hästi, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 ja 80%. Söömine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (>99,5%), peamiselt albumiini ja α -1 happe glükoproteiiniga. Keskmine jaotusruumala tasakaalu kontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Amlodipiini jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleeruvast amlodipiinist seondub hüpertensiivsetel patsientidel plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub konjugatsiooni teel esialgse aine glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole tuvastatud mingit farmakoloogilist aktiivsust.

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult (ligikaudu 90%) maksas inaktiivseteks metaboliitideks.

Eliminatsioon

Telmisartaani iseloomustab biekspponentsiaalne lõhustamisfarmakokineetika ja tema lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on >20 tunni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja vähemal määral kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusega eproportsionaalselt. Telmisartaani kasutamisel soovituslikes annustes ei ole tuvastatud kliiniliselt olulist kumuleerumist. Kontsentratsioonid plasmas olid naistel kõrgemad kui meestel, ilma et see oleks oluliselt mõjutanud efektiivsust.

Pärast telmisartaani suukaudset (ja veenisest) manustamist eritub aine peaaegu eranditult väljaheitega muutumatul kujul. Kumulatiivne eritumine uriiniga on <1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1 000 ml/min), võrreldes maksa verevooga (umbes 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi, mis vastab manustamisele üks kord ööpäevas. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast pidevat manustamist. 10% esialgsest amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest erituvad uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Telmisartaani väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg eproportsionaalselt.

Amlodipiini farmakokineetika on lineaarne.

Eripopulatsioonid

Lapsed (vanuses alla 18 aasta)

Seoses lastega farmakokineetika andmed puuduvad.

Sugu

Telmisartaani plasmakontsentratsioonide osas täheldati erinevusi, kusjuures naistel olid C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 3 ja 2 korda suuremad kui meestel.

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud noortel ja eakatel patsientidel.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on ühesugune nii eakatel kui noorematel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens vähenema, mille tulemuseks on AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja kasv.

Neerukahjustus

Kerge, keskmise või raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel täheldati telmisartaani kontsentratsiooni kahekordistumist plasmas. Siiski täheldati dialüüsravi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel madalamaid kontsentratsioone plasmas. Telmisartaan on neerupuudulikkusega patsientidel

plasmavalkudega väga seonduv, mistõttu teda ei saa dialüüsi abil eemaldada. Neerukahjustusega patsientidel ei muutu eliminatsiooni poolväärtusaeg. Amlodipiini farmakokineetikat neerukahjustus oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse tõusu kuni peaaegu 100%. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud. Maksapuudulikkusega patsientidel esineb amlodipiini kliirensi vähenemine, mille tulemuseks on AUC suurenemine ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuna telmisartaani ja amlodipiini mittekliinilised toksikoloogilised profiilid ei kattu, siis polnud oodata ka nende kombinatsiooni puhul liigset toksilisust. Seda kinnitas subkrooniline (13-nädalane) toksikoloogia uuring rottidel, kel testiti telmisartaani ja amlodipiini annuste tasemeid 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide olemasolevad prekliinilised andmed on kirjeldatud allpool.

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuuringutes põhjustasid annused, mis kutsuvad esine kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüütide, hemoglobiini, hematokriti) vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere uurealämmastiku ja kreatiniini tõusu) ja kaaliumi sisalduse tõusu seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskesta kahjustusi (erosioone, haavandeid või põletikke). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl lahuse lisamisega.

Loomaliikidel täheldati reniini aktiivsuse suurenemist plasmas ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplaasiat. Need muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide klassi toime, ei oma arvatavasti kliinilist tähtsust.

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

In vitro uuringutes ei tuvastatud tõendeid mutageensuse ega olulise klastogeense aktiivsuse kohta ning rottidel ja hiirtel ei leidnud tõestust kartsinogeensust.

Amlodipiin

Traditsioonilistel farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali uuringutel põhinevalt ei näidanud prekliinilised andmed mingit spetsiaalset ohtu inimesele. Rottidega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati suurte annuste korral hilinevad sünnitust, rasket sünnitustegevust ning loodete ja vastsündinute elulemuse langust. Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmaleaadiga annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg/ööpäevas (umbes 10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg/ööpäevas/m² alusel) (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Briljantsinine FCF (E 133)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Meglumiin
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Preželatiniseerituditärklis
Naatriumhüdrosiid
Sorbitool (E420)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitsetult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) karbis, milles paikneb 28 tabletti või alumiinium/alumiiniumperforeeritud üksikannuse blisterpakendid (PA/Al/PVC/Al) multipakendis, milles paikneb 360 (4 pakendit 90 x 1) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/729/005 (28 tabletti)

EU/1/11/729/006 (360 (4 x 90 x 1) tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 24. november 2011

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

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 EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕIPIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 40 mg/5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onduarp 40 mg/5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

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. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida orginaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/729/001 (28 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIRJAS)

Onduarp 40 mg/5 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 tableti blister / 40 mg/5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 40 mg/5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 40 mg/10 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onduarp 40 mg/10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesüladina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

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. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida orginaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/729/002 (28 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTEIRJAS)

Onduarp 40 mg/10 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 tableti blister / 40 mg/10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 40 mg/10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 80 mg/5 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onduarp 80 mg/5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

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. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida orginaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/729/003 (28 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTEIRJAS)

Onduarp 80 mg/5 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

360 MULTIPAKI VAHETU KARP (4 PAKKI 90 x 1 TABLETTI) – ILMA *BLUE BOX*’ITA / 80 mg/5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk koosneb 4 pakist, iga pakk sisaldab 90 x 1 tabletti.

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. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida orginaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/729/004 (360 (4 x 90 x 1) tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Onduarp 80 mg/5 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

360 MULTIPAKI VÄLISETIKETT (4 PAKKI 90 x 1 TABLETTI) – SISALDAB *BLUE BOX*'I / 80 mg/5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk koosneb 4 pakist, iga pakk sisaldab 90 x 1 tabletti.

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**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida orginaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/729/004 (360 (4 x 90 x 1) tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Onduarp 80 mg/5 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 tableti blister / 80 mg/5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 tableti blister / 80 mg/5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP / 80 mg/10 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Onduarp 80 mg/10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

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. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida orginaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/729/005 (28 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Onduarp 80 mg/10 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

360 MULTIPAKI VAHETU KARP (4 PAKKI 90 x 1 TABLETTI) – ILMA *BLUE BOX*’ITA / 80 mg/10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesüladina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk koosneb 4 pakist, iga pakk sisaldab 90 x 1 tabletti.

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. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida orginaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/729/006 (360 (4 x 90 x 1) tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Onduarp 80 mg/10 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

360 MULTIPAKI VÄLISETIKETT (4 PAKKI 90 x 1 TABLETTI) – SISALDAB *BLUE BOX*'I / 80 mg/10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisainformatsiooniks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk koosneb 4 pakist, iga pakk sisaldab 90 x 1 tabletti.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/729/006 (360 (4 x 90 x 1) tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTEIRJAS)

Onduarp 80 mg/10 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

7 tableti blister / 80 mg/10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

10 tableti blister / 80 mg/10 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletid
telmisartaan/amlodipiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Onduarp 40 mg/5 mg tabletid
Telmisartaan/Amlodipiin

Enne ravimi kasutamist 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.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Onduarp ja milleks seda kasutatakse

Onduarp tabletid sisaldavad kahte toimeainet, mille nimetus on telmisartaan ja amlodipiin. Mõlemad need ained aitavad reguleerida teie kõrget vererõhku:

- Telmisartaan kuulub ravimirühma, mille nimetus on “angiotensiin II retseptori antagonistid”. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaani toimeks on angiotensiin II toime blokeerimine.
- Amlodipiin kuulub ravimirühma, mille nimetus on “kaltsiumikanali blokaatorid”. Amlodipiin katkestab kaltsiumi liikumise veresoonte seina, mis vähendab veresoonte toonust.

See tähendab, et need mõlemad toimeained toimivad koos, vähendamaks veresoonte pingulolekut. Selle tulemusel veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.

Onduarp'i kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks

- täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiiniga.
- täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad juba telmisartaani ja amlodipiini eraldi tabletidena ning kes soovivad selle asemel mugavuse tõttu võtta samasuguseid annuseid ühes tabletis

Ravimata kõrge vererõhk võib kahjustada mitme organi veresooni, mis kujutab endast patsientidele raskete tagajärgede – südameataki, südame- või neerupuudulikkuse, insuldi või pimedaks jäämise – riski. Tavaliselt ei esine mingeid kõrge vererõhu sümptomeid, enne kui tekib kahjustus. Seega on oluline regulaarselt vererõhku mõõta, veendumaks et see on normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Onduarp kasutamist

Ärge võtke Onduarp'i

- kui olete telmisartaani või amlodipiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te olete allergiline teiste dihüdropüridiini tüüpi ravimite (üks tüüp kaltsiumikanali blokaatoreid) suhtes
- kui olete üle 3 kuu rase. (Parem on Onduarp'i vältida ka varasema raseduse korral – vt lõike Hoiatused ja ettevaatusabinõud ja Rasedus)
- kui teil on raskeid maksa häireid või sapiteede ummistus (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häire)

- kui teil esineb tugev vererõhu langus (sh šokk)
- kui teil on raskest südamehäirest tingitud väike südame minutimaht
- kui teil esineb suhkurtõbi või neerufunktsiooni kahjustus ning teid ravitakse Rasilez'iga.

Kui mõni ülal nimetatud olukordadest käib teie kohta, siis enne Onduarpi võtmist rääkige sellest arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teatage oma arstile, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest:

- Neeruhaigus või neeru siirdamine
- Neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suubuvate veresoonte kitsenemine)
- Maksahaigus
- Südame häired
- Aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis, millega kaasneb mitmesuguste veremineraalide tasakaaluhäire)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt siis, kui olete dehüdreeritud (olete liigselt kaotanud vett organismist) või teil esineb soolapuudus diureetilise ravi ("veeväljaajamistablettide"), vähese soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel
- Kõrge kaaliumi sisaldus veres
- Suhkurtõbi
- Aordi kitsenemine (aordistenoos)
- Südamest tingitud valu rinna piirkonnas ka rahuolekus või minimaalsel pingutusel (ebastabiilne stenokardia)
- Kui teil on viimase nelja nädala jooksul esinenud südameatakk.

Enne Onduarpi kasutamist rääkige arstile:

- kui te võtate Rasilez't, ravimit, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.
- kui te võtate digoksiini.

Enne kirurgilist operatsiooni või teinastust peate arstile rääkima, et kasutate Onduarpi.

Lapsed ja noorukid

Onduarpi ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel teismelistel.

Muud ravimid ja Onduarpi

Teatage oma arstile või apteekrile kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Arst võib vajalikuks pidada nende teiste ravimite annuse muutmist või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Mõnedel juhtudel te peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt Onduarpi'ga:

- Liitiumi sisaldavad ravimid, millega ravitakse mõnda tüüpi depressiooni
- Ravimid, mis võivad tõsta kaaliumi taset veres nagu kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid (teatavad "vett väljaajavad tabletid")
- Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, reniini inhibiitorid.
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape või ibuprofeen), hepariin, immuunsuppressandid (nt tsüklosporiin või takroliimus) ja antibiootikum trimetoprim
- Rifampitsiin, naistepuna
- HIV/AIDSi ravimid (nt ritonaviir) või seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool).
- Erütromütsiin (antibiootikum)
- Diltiaseem (südameravim)
- Simvastatiin (kõrge kolesteroolitaseme raviks).
- Rasilez, ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.

- Digoksiin.

Nagu ka teiste vererõhku langetavate ravimitega, võib Onduarp toime väheneda, kui te kasutate samal ajal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhapet või ibuprofeeni) või neerupealise koore hormone.

Onduarp võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite või vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeeni, amifostiini, neuroleptikumide või antidepressantide) vererõhku langetavat toimet. Alkohol võib süvendada vererõhu langust. Te võite täheldada seda pearinglusena püsti tõusmisel.

Onduarp koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Kui te võtate Onduarp'i siis ärge tarbige greibimahla ja greipfruuti. Seda seetõttu, et greipfruut ja greibimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades Onduarp vererõhku langetava toime tugevnemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate rääkima sellest arstile, kui te arvate, et olete rase (või võite raseduda). Arst käseb tavaliselt Onduarp-ravi lõpetada, enne kui rasestute või niipea kui olete teada saanud, et olete rase, ning soovitab teil Onduarp asemel võtta mõnda teist ravimit. Onduarp'i ei soovitata kasutada varajase raseduse ajal ning seda ei tohi kasutada, kui rasedus on kestnud üle 3 kuu, kuna see võib põhjustada tõsist kahju teie lapsele, kui ravimit on kasutatud pärast raseduse 3. kuud.

Imetamine

Rääkige sellest arstile, kui te imetate või kavatsete imetama hakata. Onduarp'i ei soovitata kasutada imetavatel emadel, ning kui te soovite last imetada, võib arst määrata teile teise ravi – eriti, kui laps on vastsündinu või enneaegselt sündinu.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed võivad vererõhku langetava ravi ajal tunda selliseid kõrvaltoimeid nagu minestamine, unisus, pearinglus või peapööritus. Kui te täheldate endal selliseid kõrvaltoimeid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Onduarp sisaldab sarbitooli

Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute talumatus, siis konsulteerige arstiga enne selle ravimi võtmist.

3. Kuidas Onduarp'i kasutada

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

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Püüdke võtta tablett iga päev ühel kellaajal. Eemaldage Onduarp tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Te võite Onduarp siise võtta kas koos või ilma toiduta. Tabletid tuleb alla neelata kas koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga

Kui teie maks ei funktsioneerigi õigesti, siis tavaline annus ei tohi ületada ühte 40 mg/5 mg või ühte 40 mg/10 mg tabletti ööpäevas.

Kui te võtate Onduarp'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna poole. Teil võib esineda madal vererõhk ja kiire südame löögisagedus. On teateid ka aeglase südame löögisageduse, pearingluse, neerufunktsiooni vähenemise, sh neerupuudulikkuse, olulise ja pikaajalise madala vererõhu, sh šoki, ja surmajuhtumite kohta.

Kui te unustate Onduarp'i võtta

Kui te olete unustanud annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake manustamist nagu varem. Kui te pole ühel päeval oma tabletti võtnud, siis võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Onduarp kasutamise

On oluline, et võtaksite Onduarp'i iga päev, kuni arst otsustab teisiti. Kui teile tundub, et Onduarp toime on liiga tugev või liiga nõrk, siis pidage nõu arsti või apteekriga.

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). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-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 Onduarp'i puhul.

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st):
pearinglus, pahklude turse (ödeem)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 100-st):
unisus, migreen, peavalu, kämmalde ja labajalgade torkimis- või tuimustunne, peapööritus, südamelöökide aeglustumine, südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), madal vererõhk (hüpotensioon), pearinglus ülestõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon), õhetus, kõha, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, liigesevalu, lihaskrambid, lihaskrambid, lihaskrambid, ereksioonivõimetus, nõrkus, valu rinna piirkonnas, väsimus, paistetused (ödeem), maksaensüümide taseme tõus.

Harvad kõrvaltoimed võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 1 000-st :

kusepõie infektsioon, kurbustunne (depressioon), ärevus, unetus, minestamine, närvikahjustus kätes või jalgades, tundlikkuse alanemine, maitsetunde häired, värisemine, oksendamine, igemeturse, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ekseem (naha kahjustus), naha punetus, lööve, seljavalu, jalasäärte valu, öine urineerimisvajadus, halb (haiglane) enesetunne, kusihaige taseme tõus veres.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud telmisartaani või amlodipiini komponentidega, ning need võivad esineda ka seoses Onduarp'iga:

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 100-st) :

kuseteede infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), vere punaliblede vähesus (aneemia), kaaliumi kõrge kontsentratsioon veres, õhupuudus, kõhupuhitus, rohke higistamine, neerukahjustus, sh neerufunktsiooni lakkamine, kreatiniini taseme tõus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 1 000-st) :

Teatavate vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia), vereliistakute arvu vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), veresuhkru taseme langus (diabeediga patsientidel), nägemishäire, südame löögisageduse kiirenemine, seedehäired, ebanormaalne maksafunktsioon*, nõgestõbi (urtikaaria), ravimlööve, kõõlustepõletik, gripitaoline haigus (nt lihasvalu, üldine halb enesetunne), hemoglobiini (verevalgu) hulga langus, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

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

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 100-st):

meeleolu muutused, nägemishäire, helin kõrvus, hingamisraskus, aevastamine/nohu, muutused sooletühjendamises, juuste väljalangus, ebaharilik verevalumite ja veritsuste teke (vere punaliblede kahjustus), nahavärvi muutus, rohke higistamine, urineerimisraskus, suurenenud urineerimisvajadus (eriti öine), rinnanäärmete suurenemine meestel, valu, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 1 000-st):
segasus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10 000-st):

vere valgeliblede arvu vähesus (leukopeenia), vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), liigne veresuhkur, üksikjuhtudel kontrollimatud tõmbuvad või vappuvad liigutused, südameatakk, ebaregulaarsed südamelöögid, veresoontepõletik, kõhunäärmepõletik, mao limaskesta põletik (gastrit), maksapõletik, naha kollasus (kollatõbi), maksaensüümide kontsentratsiooni tõus koos kollatõvega, õhupuudus, naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem), rasked nahareaktsioonid, nõgestõbi (urtikaaria), rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom), naha suurenenud päikesetundlikkus.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Onduarp'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "EXP" {kuupäev PP.KK.AAAA}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel mingeid temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Eemaldage Onduarp tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Onduarp sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja amlodipiin. Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (besülaadina).
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, briljantsinine FCF (E 133), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, preželatiniseeritud tärklis, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420).

Kuidas Onduarp välja näeb ja pakendi sisu

Onduarp 40 mg/5 mg tabletid on sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, mille ühele küljele on graveeritud toote kood A1 ning teisele küljele firma logo.

Onduarp on müügil volditud karbis, milles paikneb 28tabletti alumiinium/alumiinium blisterpakendites.

Müügiloo hoidja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

Tootja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Infoleht on viimati uuendatud

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Onduarp 40 mg/10 mg tabletid
Telmisartaan/Amlodipiin

Enne ravimi kasutamist 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.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Onduarp ja milleks seda kasutatakse

Onduarp tabletid sisaldavad kahte toimeainet, mille nimetus on telmisartaan ja amlodipiin. Mõlemad need ained aitavad reguleerida teie kõrget vererõhku:

- Telmisartaan kuulub ravimirühma, mille nimetus on “angiotensiin II retseptori antagonistid”. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaani toimeks on angiotensiin II toime blokeerimine.
- Amlodipiin kuulub ravimirühma, mille nimetus on “kaltsiumikanali blokaatorid”. Amlodipiin katkestab kaltsiumi liikumise veresoonte seina, mis vähendab veresoonte toonust.

See tähendab, et need mõlemad toimeained toimivad koos, vähendamaks veresoonte pingulolekut. Selle tulemusel veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.

Onduarp'i kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks

- täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiiniga.
- täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad juba telmisartaani ja amlodipiini eraldi tabletidena ning kes soovivad selle asemel mugavuse tõttu võtta samasuguseid annuseid ühes tablettis

Ravimata kõrge vererõhk võib kahjustada mitme organi veresooni, mis kujutab endast patsientidele raskete tagajärgede – südameataki, südame- või neerupuudulikkuse, insuldi või pimedaks jäämise – riski. Tavaliselt ei esine mingeid kõrge vererõhu sümptomeid, enne kui tekib kahjustus. Seega on oluline regulaarselt vererõhku mõõta, veendumaks et see on normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Onduarp kasutamist

Ärge võtke Onduarp'i

- kui te olete telmisartaani või amlodipiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te olete allergiline teiste dihüdropüridiini tüüpi ravimite (üks tüüp kaltsiumikanali blokaatoreid) suhtes
- kui olete üle 3 kuu rase. (Parem on Onduarp'i vältida ka varasema raseduse korral – vt lõike Hoiatused ja ettevaatusabinõud ja Rasedus)
- kui teil on raskeid maksa häireid või sapiteede ummistus (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häire)

- kui teil esineb tugev vererõhu langus (sh šokk)
- kui teil on raskest südamehäirest tingitud väike südame minutimaht
- kui teil esineb suhkurtõbi või neerufunktsiooni kahjustus ning teid ravitakse Rasilez'iga

Kui mõni ülal nimetatud olukordadest käib teie kohta, siis enne Onduarp võtmist rääkige sellest arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teatage oma arstile, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest:

- Neeruhaigus või neeru siirdamine
- Neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suubuvate veresoonte kitsenemine)
- Maksahaigus
- Südame häired
- Aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis, millega kaasneb mitmesuguste veremineraalide tasakaaluhäire)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt siis, kui olete dehüdreeritud (olete liigselt kaotanud vett organismist) või teil esineb soolapuudus diureetilise ravi ("veeväljaajamistablettide"), vähese soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel
- Kõrge kaaliumi sisaldus veres
- Suhkurtõbi
- Aordi kitsenemine (aordistenoos)
- Südamest tingitud valu rinna piirkonnas ka rahuolekus või minimaalsel pingutusel (ebastabiilne stenokardia)
- Kui teil on viimase nelja nädala jooksul esinenud südameatakk.

Enne Onduarp kasutamist rääkige arstile:

- kui te võtate Rasilez't, ravimit, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.
- kui te võtate digoksiini.

Enne kirurgilist operatsiooni või teinud teid peate arstile rääkima, et kasutate Onduarp'i.

Lapsed ja noorukid

Onduarp'i ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel teismelistel.

Muud ravimid ja Onduarp

Teatage oma arstile või apteekrile kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Arst võib vajalikuks pidada nende teiste ravimite annuse muutmist või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Mõnedel juhtudel te peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt Onduarp'iga:

- Liitiumi sisaldavad ravimid, millega ravitakse mõnda tüüpi depressiooni.
- Ravimid, mis võivad tõsta kaaliumi taset veres nagu kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid (teatavad "vett väljaajavad tabletid").
- Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, reniini inhibiitorid.
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape või ibuprofeen), hepariin, immuunsuppressandid (nt tsüklosporiin või takroliimus) ja antibiootikum trimetoprim
- Rifampitsiin, naistepuna.
- HIV/AIDSi ravimid (nt ritonaviir) või seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool).
- Erütromütsiin (antibiootikum)
- Diltiaseem (südameravim)
- Simvastatiin (kõrge kolesteroolitaseme raviks).

- Rasilez, ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.
- Digoksiin.

Nagu ka teiste vererõhku langetavate ravimitega, võib Onduarp toime väheneda, kui te kasutate samal ajal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhapet või ibuprofeeni) või neerupealise koore hormoone.

Onduarp võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite või vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeeni, amifostiini, neuroleptikumide või antidepressantide) vererõhku langetavat toimet. Alkohol võib süvendada vererõhu langust. Te võite täheldada seda peeringlusena püsti tõusmisel.

Onduarp koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Kui te võtate Onduarp'i siis ärge tarbige greibimahla ja greipfruuti. Seda seetõttu, et greipfruut ja greibimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades Onduarp vererõhku langetava toime tugevnemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate rääkima sellest arstile, kui te arvate, et olete rase (või võite raseduda). Arst käseb tavaliselt Onduarp-ravi lõpetada, enne kui rasedute või niipea kui olete teada saanud, et olete rase, ning soovitab teil Onduarp asemel võtta mõnda teist ravimit. Onduarp'i ei soovitata kasutada varajase raseduse ajal ning seda ei tohi kasutada, kui rasedus on kestnud üle 3 kuu, kuna see võib põhjustada tõsist kahju teie lapsele, kui ravimit on kasutatud pärast raseduse 3. kuud.

Imetamine

Rääkige sellest arstile, kui te imetate või kavatsete imetama hakata. Onduarp'i ei soovitata kasutada imetavatel emadel, ning kui te soovite last imetada, võib arst määrata teile teise ravi – eriti, kui laps on vastsündinu või enneaegselt sündinu.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed võivad vererõhku langetava ravi ajal tunda selliseid kõrvaltoimeid nagu minestamine, unisus, peeringlus või peapööritus. Kui te täheldate endal selliseid kõrvaltoimeid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Onduarp sisaldab sorbitooli

Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute talumatus, siis konsulteerige arstiga enne selle ravimi võtmist.

3. Kuidas Onduarp'i kasutada

Kasutage 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 kellaajal. Eemaldage Onduarp tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Te võite Onduarp siise võtta kas koos või ilma toiduta. Tabletid tuleb alla neelata kas koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga

Kui teie maks ei funktsioneerigi õigesti, siis tavaline annus ei tohi ületada ühte 40 mg/5 mg või ühte 40 mg/10 mg tabletti ööpäevas.

Kui te võtate Onduarp'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna poole. Teil võib esineda madal vererõhk ja kiire südame löögisagedus. On teateid ka aeglase südame löögisageduse, pearingluse, neerufunktsiooni vähenemise, sh neerupuudulikkuse, olulise ja pikaajalise madala vererõhu, sh šoki, ja surmajuhtumite kohta.

Kui te unustate Onduarp'i võtta

Kui te olete unustanud annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake manustamist nagu varem. Kui te pole ühel päeval oma tabletti võtnud, siis võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Onduarp kasutamise

On oluline, et võtaksite Onduarp'i iga päev, kuni arst otsustab teisiti. Kui teile tundub, et Onduarp toime on liiga tugev või liiga nõrk, siis pidage nõu arsti või apteekriga.

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). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-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 Onduarp'i puhul.

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st):
pearinglus, pahkluu turse (ödeem)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
unisus, migreen, peavalu, kämmalde ja labajalgade torkimis- või tuimustunne, peapööritus, südamelöökide aeglustumine, südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), madal vererõhk (hüpotensioon), pearinglus ülestõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon), õhetus, köha, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, liigesevalu, lihaskrambid, lihasvalu, erektsioonivõimetus, nõrkus, valu rinna piirkonnas, väsimus, paistetused (ödeem), maksaensüümide taseme tõus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
kusepõie infektsioon, kurbustunne (depressioon), ärevus, unetus, minestamine, närvikahjustus kätes või jalgades, tundlikkuse alanemine, maitsetunde häired, värisemine, oksendamine, igemeturse, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ekseem (naha kahjustus), naha punetus, lööve, seljavalu, jalasäärte valu, öine urineerimisvajadus, halb (haiglane) enesetunne, kusihaige taseme tõus veres.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud telmisartaani või amlodipiini komponentidega, ning need võivad esineda ka seoses Onduarp'iga:

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

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

kuseteede infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), vere punaliblede vähesus (aneemia), kaaliumi kõrge kontsentratsioon veres, õhupuudus, kõhupuhitus, rohke higistamine, neerukahjustus, sh neerufunktsiooni lakkamine, kreatiniini taseme tõus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st) :

Teatavate vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia), vereliistakute arvu vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), veresuhkru taseme langus (diabeediga patsientidel), nägemishäire, südame löögisageduse kiirenemine, seedehäired, ebanormaalne maksafunktsioon*, nõgestõbi (urtikaaria), ravimlööve, kõõlustepõletik, gripitaoline haigus (nt lihasvalu, üldine halb enesetunne), hemoglobiini (verevalu) hulga langus, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

* Enamus müügi järgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

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

meeleolu muutused, nägemishäire, helin kõrvus, hingamisraskus, aevastamine/nohu, muutused sooletühjendamises, juuste väljalangus, ebaharilik verevalumite ja veritsuste teke (vere punaliblede kahjustus), nahavärvi muutus, rohke higistamine, urineerimisraskus, suurenenud urineerimisvajadus (eriti öine), rinnanäärmete suurenemine meestel, valu, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1000-st):

segasus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 10000-st):

vere valgeliblede arvu vähesus (leukopeenia), vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), liigne veresuhkur, üksikjuhtudel kontrollimatult tõmbuvad või vappuvad liigutused, südameatakk, ebaregulaarsed südamelöögid, veresoonte põletik, kõhunäärme põletik, mao limaskesta põletik (gastriit), maksapõletik, naha kollasus (kollatõbi), maksaensüümide kontsentratsiooni tõus koos kollatõvega, õhupuudus, naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem), rasked nahareaktsioonid, nõgestõbi (urtikaaria), rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom), naha suurenenud päikesetundlikkus.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Onduarp'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "EXP" {kuupäev PP.KK.AAAA}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel mingeid temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Eemaldage Onduarp tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Onduarp sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja amlodipiin. Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (besülaadina).
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, briljantsinine FCF (E 133), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, preželatiniseeritud tärklis, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420).

Kuidas Onduarp välja näeb ja pakendi sisu

Onduarp 40 mg/10 mg tabletid on sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, mille ühele küljele on graveeritud toote kood A2 ning teisele küljele firma logo.

Onduarp on müügil volditud karbis, milles paikneb 28 tabletti alumiinium/alumiinium blisterpakendites.

Müügiloo hoidja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

Tootja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 690

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.ż.o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Infoleht on viimati uuendatud

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Onduarp 80 mg/5 mg tabletid
Telmisartaan/Amlodipiin

Enne ravimi kasutamist 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.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Onduarp ja milleks seda kasutatakse

Onduarp tabletid sisaldavad kahte toimeainet, mille nimetus on telmisartaan ja amlodipiin. Mõlemad need ained aitavad reguleerida teie kõrget vererõhku:

- Telmisartaan kuulub ravimirühma, mille nimetus on “angiotensiin II retseptori antagonistid”. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaani toimeks on angiotensiin II toime blokeerimine.
- Amlodipiin kuulub ravimirühma, mille nimetus on “kaltsiumikanali blokaatorid”. Amlodipiin katkestab kaltsiumi liikumise veresoonte seina, mis vähendab veresoonte toonust.

See tähendab, et need mõlemad toimeained toimivad koos, vähendamaks veresoonte pingulolekut. Selle tulemusel veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.

Onduarp'i kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks

- täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiiniga.
- täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad juba telmisartaani ja amlodipiini eraldi tabletidena ning kes soovivad selle asemel mugavuse tõttu võtta samasuguseid annuseid ühes tabletis

Ravimata kõrge vererõhk võib kahjustada mitme organi veresooni, mis kujutab endast patsientidele raskete tagajärgede – südameataki, südame- või neerupuudulikkuse, insuldi või pimedaks jäämise – riski. Tavaliselt ei esine mingeid kõrge vererõhu sümptomeid, enne kui tekib kahjustus. Seega on oluline regulaarselt vererõhku mõõta, veendumaks et see on normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Onduarp kasutamist

Ärge võtke Onduarp'i

- kui te olete telmisartaani või amlodipiini või mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te olete allergiline teiste dihüdropüridiini tüüpi ravimite (üks tüüp kaltsiumikanali blokaatoreid) suhtes
- kui olete üle 3 kuu rase. (Parem on Onduarp'i vältida ka varasema raseduse korral – vt lõike Hoiatused ja ettevaatusabinõud ja Rasedus)
- kui teil on raskeid maksa häireid või sapiteede ummistus (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häire)

- kui teil esineb tugev vererõhu langus (sh šokk)
- kui teil on raskest südamehäirest tingitud väike südame minutimaht
- kui teil esineb suhkurtõbi või neerufunktsiooni kahjustus ning teid ravitakse Rasilez'iga.

Kui mõni ülal nimetatud olukordadest käib teie kohta, siis enne Onduarp võtmist rääkige sellest arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teatage oma arstile, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest:

- Neeruhaigus või neeru siirdamine
- Neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suubuvate veresoonte kitsenemine)
- Maksahaigus
- Südame häired
- Aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis, millega kaasneb mitmesuguste veremineraalide tasakaaluhäire)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt siis, kui olete dehüdreeritud (olete liigselt kaotanud vett organismist) või teil esineb soolapuudus diureetilise ravi ("veeväljaajamistablettide"), vähese soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel
- Kõrge kaaliumi sisaldus veres
- Suhkurtõbi
- Aordi kitsenemine (aordistenoos)
- Südamest tingitud valu rinna piirkonnas ka rahuolekus või minimaalsel pingutusel (ebastabiilne stenokardia)
- Kui teil on viimase nelja nädala jooksul esinenud südameatakk.

Enne Onduarp kasutamist rääkige arstile:

- kui te võtate Rasilez't, ravimit, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.
- kui te võtate digoksiini.

Enne kirurgilist operatsiooni või teinastust peate arstile rääkima, et kasutate Onduarp'i.

Lapsed ja noorukid

Onduarp'i ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel teismelistel.

Muud ravimid ja Onduarp

Teatage oma arstile või apteekrile kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Arst võib vajalikuks pidada nende teiste ravimite annuse muutmist või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Mõnedel juhtudel te peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt Onduarp'iga:

- Liitiumi sisaldavad ravimid, millega ravitakse mõnda tüüpi depressiooni
- Ravimid, mis võivad tõsta kaaliumi taset veres nagu kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid (teatavad "vett väljaajavad tabletid")
- Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, reniini inhibiitorid
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape või ibuprofeen), hepariin, immuunsuppressandid (nt tsüklosporiin või takroliimus) ja antibiootikum trimetoprim
- Rifampitsiin, naistepuna
- HIV/AIDSi ravimid (nt ritonaviir) või seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool).
- Erütromütsiin (antibiootikum)
- Diltiaseem (südameravim)
- Simvastatiin (kõrge kolesteroolitaseme raviks).

- Rasilez, ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.
- Digoksiin.

Nagu ka teiste vererõhku langetavate ravimitega, võib Onduarp toime väheneda, kui te kasutate samal ajal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhapet või ibuprofeeni) või neerupealise koore hormoone.

Onduarp võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite või vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeeni, amifostiini, neuroleptikumide või antidepressantide) vererõhku langetavat toimet. Alkohol võib süvendada vererõhu langust. Te võite täheldada seda peeringlusena püsti tõusmisel.

Onduarp koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Kui te võtate Onduarp'i siis ärge tarbige greibimahla ja greipfruuti. Seda seetõttu, et greipfruut ja greibimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades Onduarp vererõhku langetava toime tugevnemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate rääkima sellest arstile, kui te arvate, et olete rase (või võite raseduda). Arst käseb tavaliselt Onduarp-ravi lõpetada, enne kui rasedute või niipea kui olete teada saanud, et olete rase, ning soovitab teil Onduarp asemel võtta mõnda teist ravimit. Onduarp'i ei soovitata kasutada varajase raseduse ajal ning seda ei tohi kasutada, kui rasedus on kestnud üle 3 kuu, kuna see võib põhjustada tõsist kahju teie lapsele, kui ravimit on kasutatud pärast raseduse 3. kuud.

Imetamine

Rääkige sellest arstile, kui te imetate või kavatsete imetama hakata. Onduarp'i ei soovitata kasutada imetavatel emadel, ning kui te soovite last imetada, võib arst määrata teile teise ravi – eriti, kui laps on vastsündinu või enneaegselt sündinu.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed võivad vererõhku langetava ravi ajal tunda selliseid kõrvaltoimeid nagu minestamine, unisus, peeringlus või peapööritus. Kui te täheldate endal selliseid kõrvaltoimeid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Onduarp sisaldab sorbitooli

Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute talumatus, siis konsulteerige arstiga enne selle ravimi võtmist.

3. Kuidas Onduarp'i kasutada

Kasutage 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 kellaajal. Eemaldage Onduarp tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Te võite Onduarp siise võtta kas koos või ilma toiduta. Tabletid tuleb alla neelata kas koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga

Kui teie maks ei funktsioneerigi õigesti, siis tavaline annus ei tohi ületada ühte 40 mg/5 mg või ühte 40 mg/10 mg tabletti ööpäevas.

Kui te võtate Onduarp'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna poole. Teil võib esineda madal vererõhk ja kiire südame löögisagedus. On teateid ka aeglase südame löögisageduse, pearingluse, neerufunktsiooni vähenemise, sh neerupuudulikkuse, olulise ja pikaajalise madala vererõhu, sh šoki, ja surmajuhtumite kohta.

Kui te unustate Onduarp'i võtta

Kui te olete unustanud annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake manustamist nagu varem. Kui te pole ühel päeval oma tabletti võtnud, siis võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Onduarp kasutamise

On oluline, et võtaksite Onduarp'i iga päev, kuni arst otsustab teisiti. Kui teile tundub, et Onduarp toime on liiga tugev või liiga nõrk, siis pidage nõu arsti või apteekriga.

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). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-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 Onduarp'i puhul.

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st):
pearinglus, pahklude turse (ödeem)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
unisus, migreen, peavalu, kämmalde ja labajalgade torkimis- või tuimustunne, peapööritus, südamelöökide aeglustumine, südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), madal vererõhk (hüpotensioon), pearinglus ülestõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon), õhetus, kõha, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, liigesevalu, lihaskrambid, lihasvalu, erektsioonivõimetus, nõrkus, valu rinna piirkonnas, väsimus, paistetud (ödeem), maksaensüümide taseme tõus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
kusepõie infektsioon, kurbustunne (depressioon), ärevus, unetus, minestamine, närvikahjustus kätes või jalgades, tundlikkuse alanemine, maitsetunde häired, värisemine, oksendamine, igemeturse, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ekseem (naha kahjustus), naha punetus, lööve, seljavalu, jalasäärte valu, öine urineerimisvajadus, halb (haiglane) enesetunne, kusihaige taseme tõus veres.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud telmisartaani või amlodipiini komponentidega, ning need võivad esineda ka seoses Onduarp'iga:

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

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

kuseteede infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), vere punaliblede vähesus (aneemia), kaaliumi kõrge kontsentratsioon veres, õhupuudus, kõhupuhitus, rohke higistamine, neerukahjustus, sh neerufunktsiooni lakkamine, kreatiniini taseme tõus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):

teatavate vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia), vereliistakute arvu vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), veresuhkru taseme langus (diabeediga patsientidel), nägemishäire, südame löögisageduse kiirenemine, seedehäired, ebanormaalne maksafunktsioon*, nõgestõbi (urtikaaria), ravimlööve, kõõlustepõletik, gripitaoline haigus (nt lihasvalu, üldine halb enesetunne), hemoglobiini (verevalu) hulga langus, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

* Enamus müügi järgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

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

meeleolu muutused, nägemishäire, helin kõrvus, hingamisraskus, aevastamine/nohu, muutused sooletühjendamises, juuste väljalangus, ebaharilik verevalumite ja veritsuste teke (vere punaliblede kahjustus), nahavärvi muutus, rohke higistamine, urineerimisraskus, suurenenud urineerimisvajadus (eriti öine), rinnanäärmete suurenemine meestel, valu, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):

segasus.

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

vere valgeliblede arvu vähesus (leukopeenia), vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), liigne veresuhkur, üksikjuhtudel kontrollimatult tõmbuvad või vappuvad liigutused, südameatakk, ebaregulaarsed südamelöögid, veresoonte põletik, kõhunäärme põletik, mao limaskesta põletik (gastriit), maksapõletik, naha kollasus (kollatõbi), maksaensüümide kontsentratsiooni tõus koos kollatõvega, õhupuudus, naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem), rasked nahareaktsioonid, nõgestõbi (urtikaaria), rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom), naha suurenenud päikesetundlikkus.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Onduarp'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "EXP" {kuupäev PP.KK.AAAA}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel mingeid temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Eemaldage Onduarp tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Onduarp sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja amlodipiin. Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 5 mg amlodipiini (besülaadina).
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, briljantsinine FCF (E 133), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, preželatiniseeritud tärklis, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420).

Kuidas Onduarp välja näeb ja pakendi sisu

Onduarp 80 mg/5 mg tabletid on sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, millele on graveeritud toote kood A3.

Onduarp on müügil volditud karbis, milles paikneb 28 tabletti alumiinium/alumiinium blisterpakendites, ja volditud karbis, milles paikneb 360 (4 x 90 x 1) tabletti alumiinium/alumiiniumperforeeritud üksikannuse blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

Tootja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 690

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Infoleht on viimati uuendatud

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Onduarp 80 mg/10 mg tabletid
Telmisartaan/Amlodipiin

Enne ravimi kasutamist 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.

Infolehe sisukord:

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

1. Mis ravim on Onduarp ja milleks seda kasutatakse

Onduarp tabletid sisaldavad kahte toimeainet, mille nimetus on telmisartaan ja amlodipiin. Mõlemad need ained aitavad reguleerida teie kõrget vererõhku:

- Telmisartaan kuulub ravimirühma, mille nimetus on “angiotensiin II retseptori antagonistid”. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes seega vererõhku. Telmisartaani toimeks on angiotensiin II toime blokeerimine.
- Amlodipiin kuulub ravimirühma, mille nimetus on “kaltsiumikanali blokaatorid”. Amlodipiin katkestab kaltsiumi liikumise veresoonte seinale, mis vähendab veresoonte toonust.

See tähendab, et need mõlemad toimeained toimivad koos, vähendamaks veresoonte pingulolekut. Selle tulemusel veresooned lõõgastuvad ja vererõhk langeb.

Onduarp'i kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks

- täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk ei ole piisavalt reguleeritud amlodipiiniga.
- täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad juba telmisartaani ja amlodipiini eraldi tabletidena ning kes soovivad selle asemel mugavuse tõttu võtta samasuguseid annuseid ühes tablettis

Ravimata kõrge vererõhk võib kahjustada mitme organi veresooni, mis kujutab endast patsientidele raskete tagajärgede – südameataki, südame- või neerupuudulikkuse, insuldi või pimedaks jäämise – riski. Tavaliselt ei esine mingeid kõrge vererõhu sümptomeid, enne kui tekib kahjustus. Seega on oluline regulaarselt vererõhku mõõta, veendumaks et see on normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Onduarp kasutamist

Ärge võtke Onduarp'i

- kui te olete telmisartaani või amlodipiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te olete allergiline teiste dihüdropüridiini tüüpi ravimite (üks tüüp kaltsiumikanali blokaatoreid) suhtes
- kui olete üle 3 kuu rase. (Parem on Onduarp'i vältida ka varasema raseduse korral – vt lõike Hoiatused ja ettevaatusabinõud ja Rasedus)
- kui teil on raskeid maksa häireid või sapiteede ummistus (maksast ja sapipõiest sapi ärajuhtimise häire)

- kui teil esineb tugev vererõhu langus (sh šokk)
- kui teil on raskest südamehäirest tingitud väike südame minutimaht
- kui teil esineb suhkurtõbi või neerufunktsiooni kahjustus ning teid ravitakse Rasilez'iga.

Kui mõni ülal nimetatud olukordadest käib teie kohta, siis enne Onduarp võtmist rääkige sellest arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teatage oma arstile, kui teil esineb või on kunagi esinenud mõni järgmistest seisunditest või haigustest:

- Neeruhaigus või neeru siirdamine
- Neeruarteri stenoos (ühte või mõlemasse neeru suubuvate veresoonte kitsenemine)
- Maksahaigus
- Südame häired
- Aldosterooni taseme tõus (vee ja soola peetus organismis, millega kaasneb mitmesuguste veremineraalide tasakaaluhäire)
- Madal vererõhk (hüpotensioon), mis esineb tõenäoliselt siis, kui olete dehüdreeritud (olete liigselt kaotanud vett organismist) või teil esineb soolapuudus diureetilise ravi ("veeväljaajamistablettide"), vähese soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel
- Kõrge kaaliumi sisaldus veres
- Suhkurtõbi
- Aordi kitsenemine (aordistenoos)
- Südamest tingitud valu rinna piirkonnas ka rahuolekus või minimaalsel pingutusel (ebastabiilne stenokardia)
- Kui teil on viimase nelja nädala jooksul esinenud südameatakk.

Enne Onduarp kasutamist rääkige arstile:

- kui te võtate Rasilez't, ravimit, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.
- kui te võtate digoksiini.

Enne kirurgilist operatsiooni või teinastust peate arstile rääkima, et kasutate Onduarp'i.

Lapsed ja noorukid

Onduarp'i ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel teismelistel.

Muud ravimid ja Onduarp

Teatage oma arstile või apteekrile kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muud ravimeid. Arst võib vajalikuks pidada nende teiste ravimite annuse muutmist või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Mõnedel juhtudel te peate võib-olla lõpetama mõne ravimi kasutamise. See käib eriti allpool loetletud ravimite kohta, kui neid kasutatakse samaaegselt Onduarp'iga:

- Liitiumi sisaldavad ravimid, millega ravitakse mõnda tüüpi depressiooni
- Ravimid, mis võivad tõsta kaaliumi taset veres nagu kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid (teatavad "vett väljaajavad tabletid")
- Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, reniini inhibiitorid
- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape või ibuprofeen), hepariin, immuunsuppressandid (nt tsüklosporiin või takroliimus) ja antibiootikum trimetoprim
- Rifampitsiin, naistepuna
- HIV/AIDSi ravimid (nt ritonaviir) või seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool).
- Erütromütsiin (antibiootikum)
- Diltaseem (südameravim)
- Simvastatiin (kõrge kolesteroolitaseme raviks).

- Rasilez, ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks.
- Digoksiin.

Nagu ka teiste vererõhku langetavate ravimitega, võib Onduarp toime väheneda, kui te kasutate samal ajal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (nt atsetüülsalitsüülhapet või ibuprofeeni) või neerupealise koore hormoone.

Onduarp võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite või vererõhku langetava potentsiaaliga ravimite (nt baklofeeni, amifostiini, neuroleptikumide või antidepressantide) vererõhku langetavat toimet. Alkohol võib süvendada vererõhu langust. Te võite täheldada seda peeringlusena püsti tõusmisel.

Onduarp koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Kui te võtate Onduarp'i siis ärge tarbige greibimahla ja greipfruuti. Seda seetõttu, et greipfruut ja greibimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades Onduarp vererõhku langetava toime tugevnemist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate rääkima sellest arstile, kui te arvate, et olete rase (või võite raseduda). Arst käseb tavaliselt Onduarp-ravi lõpetada, enne kui rasedute või niipea kui olete teada saanud, et olete rase, ning soovitab teil Onduarp asemel võtta mõnda teist ravimit. Onduarp'i ei soovitata kasutada varajase raseduse ajal ning seda ei tohi kasutada, kui rasedus on kestnud üle 3 kuu, kuna see võib põhjustada tõsist kahju teie lapsele, kui ravimit on kasutatud pärast raseduse 3. kuud.

Imetamine

Rääkige sellest arstile, kui te imetate või kavatsete imetama hakata. Onduarp'i ei soovitata kasutada imetavatel emadel, ning kui te soovite last imetada, võib arst määrata teile teise ravi – eriti, kui laps on vastsündinu või enneaegselt sündinu.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed võivad vererõhku langetava ravi ajal tunda selliseid kõrvaltoimeid nagu minestamine, unisus, peeringlus või peapööritus. Kui te täheldate endal selliseid kõrvaltoimeid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Onduarp sisaldab sorbitooli.

Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute talumatus, siis konsulteerige arstiga enne selle ravimi võtmist.

3. Kuidas Onduarp'i kasutada

Kasutage 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 kellaajal. Eemaldage Onduarp tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

Te võite Onduarp siise võtta kas koos või ilma toiduta. Tabletid tuleb alla neelata kas koos vee või mõne muu mittealkohoolse joogiga

Kui teie maks ei funktsioneerigi õigesti, siis tavaline annus ei tohi ületada ühte 40 mg/5 mg või ühte 40 mg/10 mg tabletti ööpäevas.

Kui te võtate Onduarp'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju tablette, siis pöörduge otsekohe oma arsti, apteekri või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonna poole. Teil võib esineda madal vererõhk ja kiire südame löögisagedus. On teateid ka aeglase südame löögisageduse, pearingluse, neerufunktsiooni vähenemise, sh neerupuudulikkuse, olulise ja pikaajalise madala vererõhu, sh šoki, ja surmajuhtumite kohta.

Kui te unustate Onduarp'i võtta

Kui te olete unustanud annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub, ning seejärel jätkake manustamist nagu varem. Kui te pole ühel päeval oma tabletti võtnud, siis võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **Ärge võtke** kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Onduarp kasutamise

On oluline, et võtaksite Onduarp'i iga päev, kuni arst otsustab teisiti. Kui teile tundub, et Onduarp toime on liiga tugev või liiga nõrk, siis pidage nõu arsti või apteekriga.

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). Need kõrvaltoimed on harvad (võivad esineda kuni 1 kasutajal 1 000-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 Onduarp'i puhul.

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st):
pearinglus, pahkluu turse (ödeem)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st):
unisus, migreen, peavalu, kämmalde ja labajalgade torkimis- või tuimustunne, peapööritus, südamelöökide aeglustumine, südamepekslemine (tunnete oma südamelööke), madal vererõhk (hüpotensioon), pearinglus ülestõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon), õhetus, köha, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, liigesevalu, lihaskrambid, lihasvalu, erektsioonivõimetus, nõrkus, valu rinna piirkonnas, väsimus, paistetud (ödeem), maksaensüümide taseme tõus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):
kusepõie infektsioon, kurbustunne (depressioon), ärevus, unetus, minestamine, närvikahjustus kätes või jalgades, tundlikkuse alanemine, maitsetunde häired, värisemine, oksendamine, igemeturse, ebamugavustunne kõhus, suukuivus, ekseem (naha kahjustus), naha punetus, lööve, seljavalu, jalasäärte valu, öine urineerimisvajadus, halb (haiglane) enesetunne, kusihaape taseme tõus veres.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud telmisartaani või amlodipiini komponentidega, ning need võivad esineda ka seoses Onduarp'iga:

Telmisartaan

Ainult telmisartaani kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

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

kuseteede infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid (nt kurguvalu, nina kõrvalurgete põletik, nohu), vere punaliblede vähesus (aneemia), kaaliumi kõrge kontsentratsioon veres, õhupuudus, kõhupuhitus, rohke higistamine, neerukahjustus, sh neerufunktsiooni lakkamine, kreatiniini taseme tõus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):

teatavate vere valgeliblede vähesus (eosinofiilia), vereliistakute arvu vähesus (trombotsütopeenias), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, hingamisraskus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), veresuhkru taseme langus (diabeediga patsientidel), nägemishäire, südame löögisageduse kiirenemine, seedehäired, ebanormaalne maksafunktsioon*, nõgestõbi (urtikaaria), ravimlööve, kõõlustepõletik, gripitaoline haigus (nt lihasvalu, üldine halb enesetunne), hemoglobiini (verevalu) hulga langus, kreatiinfosfokinaasi kontsentratsiooni tõus veres.

* Enamus müügi järgses kogemuses registreeritud ebanormaalse maksafunktsiooni / maksa häire juhtumeid esines jaapani patsientidel. Jaapani patsientidel esinevad need kõrvaltoimed suurema tõenäosusega.

Amlodipiin

Ainult amlodipiini kasutavatel patsientidel on lisaks täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

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

meeleolu muutused, nägemishäire, helin kõrvus, hingamisraskus, aevastamine/nohu, muutused sooletühjendamises, juuste väljalangus, ebaharilik verevalumite ja veritsuste teke (vere punaliblede kahjustus), nahavärvi muutus, rohke higistamine, urineerimisraskus, suurenenud urineerimisvajadus (eriti öine), rinnanäärmete suurenemine meestel, valu, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 kasutajal 1 000-st):

segasus.

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

vere valgeliblede arvu vähesus (leukopeenia), vereliistakute vähesus (trombotsütopeenias), allergiline reaktsioon (nt lööve, sügelus, kähisev hingamine, näoturse või madal vererõhk), liigne veresuhkur, üksikjuhtudel kontrollimatult tõmbuvad või vappuvad liigutused, südameatakk, ebaregulaarsed südamelöögid, veresoonte põletik, kõhunäärme põletik, mao limaskestade põletik (gastriit), maksapõletik, naha kollasus (kollatõbi), maksaensüümide kontsentratsiooni tõus koos kollatõvega, õhupuudus, naha ja limaskestade kiire tursumine (angioödeem), rasked nahareaktsioonid, nõgestõbi (urtikaaria), rasked allergilised reaktsioonid naha ja limaskestade villilise lööbega (eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom), naha suurenenud päikesetundlikkus.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Onduarp'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "EXP" {kuupäev PP.KK.AAAA}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel mingeid temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Eemaldage Onduarp tablett blisterpakendist alles vahetult enne selle sissevõtmist.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Onduarp sisaldab

- Toimeained on telmisartaan ja amlodipiin. Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani ja 10 mg amlodipiini (besülaadina).
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, briljantsinine FCF (E 133), must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, maisitärklis, meglumiin, mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, preželatiniseeritud tärklis, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420).

Kuidas Onduarp välja näeb ja pakendi sisu

Onduarp 80 mg/10 mg tabletid on sinised ja valged ovaalse kujuga kahekihilised tabletid, mille ühele küljele on graveeritud toote kood A4 ning teisele küljele firma logo.

Onduarp on müügil volditud karbis, milles paikneb 28 tabletti alumiinium/alumiinium blisterpakendites, ja volditud karbis, milles paikneb 360 (4 x 90 x 1) tabletti alumiinium/alumiiniumperforeeritud üksikannuse blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

Tootja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti Filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Infoleht on viimati uuendatud

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

Ravimil on müügiluba lõppenud