

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 40 mg/5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 168,64 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sinivalkoiset soikeat kaksikerrostabletit, joihin on kaiverrettu valmistekoodi A ja yrityksen logo toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

Lisälääkkeenä

Onduarp on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan amlodipiinilla.

Korvaava hoito

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät aikuiset potilaat voivat käyttää näiden valmisteiden sijaan Onduarp-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Onduarp-tablettien suositeltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Suurin suositeltu Onduarp-annos on yksi 80 mg/10 mg -tabletti vuorokaudessa. Onduarp on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen (ks. kohta 4.5).

Lisälääkityksenä

Onduarp 40 mg/5 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä 5 mg amlodipiinia yksinään.

Annoksen yksilöllistä titraamista valmisteiden vaikuttavilla aineilla (eli amlodipiinilla ja telmisartaanilla erikseen) suositellaan ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä. Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilas saa hoitona 10 mg amlodipiinia ja hänellä esiintyy jokin annosta rajoittava haittavaikutus, kuten turvotusta, potilas voi siirtyä käyttämään Onduarp 40 mg/5 mg -tabletteja kerran vuorokaudessa, jolloin amlodipiiniannos pienenee, mutta odotettavissa oleva antihypertensiivinen kokonaisvaste ei heikkene.

Korvaavana hoitona

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät potilaat voivat ottaa näiden sijaan Onduarp-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita. kerran päivässä otettavassa tabletissa, jolloin esim. hoitomyöntyvyys paranee ja hoito on helpompi toteuttaa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Hyvin iäkkäiden potilaiden hoidosta on olemassa vähän tietoa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoitoa saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Tämän potilasryhmän Onduarp-hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini ja telmisartaani eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla (ks. myös kohta 4.4).

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Onduarp-tabletteja on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Telmisartaaniannos ei saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4). Onduarp – tablettien käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Onduarp-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Onduarp voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Onduarp suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Sappiteitä ahtauttavat sairaudet ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vaikea-asteinen hypotensio
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

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

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta. Sappiteitä aiheuttavia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman odotetaan olevan vähentynyt. Amlodipiini, kuten muidenkin kalsiumin estäjien, puoliintumisaika on lisäksi pidentynyt, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, eikä annossuosituksia ole varmistettu.

Onduarp-tablettien käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan Onduarp-tableteilla, seerumin kalium- ja kreatiinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Onduarp-tablettien antamisesta munuaisiirteeseen astettaisiin saaneille potilaille ei ole kokemusta.

Telmisartaani ja amlodipiini eivät poistu elimistöstä diureysin avulla.

Intravaskulaarinen hypovolemia

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan veritilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaanihoidon aloittamista. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota Onduarp-hoidon yhteydessä, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes verenpaine on tasaantunut.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus

Telmisartaanin yhteiskäyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon herkästi reagoivissa potilaissa on raportoitu alhaista verenpainetta, pyörtymistä, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaistoiminnassa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), erityisesti kun käytetään muita tähän järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä samanaikaisesti. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpausta (esim. annostelemalla telmisartaania yhdessä muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kanssa) ei suositella. Jos yhteiskäyttö katsotaan tarpeelliseksi, munuaisten toiminnan tiivistä seurantaa suositellaan.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, -obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Epästabiili angina pectoris, akuutti sydäninfarkti

Onduarp-tablettien käytöstä epästabiilin angina pectoriksen hoitoon ja sydäninfarktin aikana tai kuukauden kuluessa sydäninfarktista ei ole tietoja.

Sydämen vajaatoiminta

Ei-iskeemistä NYHA III ja IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin useammin keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1).

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliini tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektiotaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaishemolia, rhabdomyolyysi, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää Onduarp-tabletteja.

Muut

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia tämän yhdistelmävalmisteen kahden vaikuttavan aineosan välillä.

Yhdistelmään yleisesti liittyvät yhteisvaikutukset

Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Onduarp-tablettien verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Verenpainetta mahdollisesti alentavat lääkeaineet

Seuraavien lääkevalmisteiden voidaan odottaa niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattavan voimistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös Onduarp-tablettien, hypotensiivisiä vaikutuksia: esim. baklofeeni, amifostiini, neuroleptit tai masennuslääkkeet. Alkoholilla saattaa lisäksi pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoissalpaus

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eikä tätä yhdistelmää suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramiprilaatin AUC₀₋₂₄- ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyisi hoitoalueella.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin pitoisuus plasmassa suureni nuorilla potilailla 22 % CYP3A4-estäjän erytromysiinin samanaikaisen käytön yhteydessä ja iäkkäillä potilailla 50 % diltiatseemin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä varmasti. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, ritonaviirin) aiheuttamaa plasman amlodipiinipitoisuuden huomattavampaa suurenemista plasmassa kuin diltiatseemin käytön yhteydessä ei voida sulkea pois. Amlodipiinin ja CYP3A4-estäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tällaisiin yhteisvaikutuksiin liittyviä haittavaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu.

CYP3A4-induktorit

CYP3A4-induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoja. CYP3A4-induktorien (eli rifampisiinin, makikuisman) samanaikainen käyttö saattaa johtaa amlodipiinipitoisuuden pienenemiseen plasmassa.

Greippi ja greippimehu

Greippimehun (240 ml) juomiseen samanaikaisesti suun kautta otetun 10 mg:n amlodipiinikerta-annoksen kanssa ei liittynyt 20 terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä merkittäviä vaikutuksia amlodipiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Greippiä tai greippimehua ei silti suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä voi johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Simvastatiini

Toistuva amlodipiinin samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiinihoitoon. Siksi simvastatiinin annos saa olla enintään 20 mg päivässä amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Muut

Amlodipiinia on käytetty turvallisesti digoksiinin, varfariinin, atorvastatiinin, sildenafilin, mahan happoisuutta vähentävien lääkevalmisteiden (alumiinihydroksidin, magnesiumhydroksidin, simetikonin), simetidiinin, siklosporiinin, antibioottien ja suun kautta otettavien veren sokeripitoisuutta alentavien lääkevalmisteiden kanssa. Kun amlodipiinia ja sildenafilia käytettiin yhdistelmänä, kummallakin lääkeaineella oli toisesta riippumaton, oma verenpainetta alentava vaikutus.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Onduarp-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Onduarp-valmisteella ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäviä eläinkokeita.

Telmisartaani

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

Telmisartaanilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkehoito.

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

Amlodipiini

Pienestä määrästä amlodipiinille altistuneista raskauksista saadut tiedot viittaavat siihen, ettei amlodipiinillä tai muilla kalsiumreseptorien salpaajilla ole haitallisia vaikutuksia sikiön terveyteen. Synnytyksen pitkittymisen riski saattaa kuitenkin olla olemassa.

Imetys

Koska ei ole tietoa telmisartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana, Onduarp-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa yhdistelmävalmisteesta tai sen sisältämistä yksittäisistä lääkeaineista ei ole saatavilla.

Erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia telmisartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä ei ole tehty. Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen. Samoin amlodipiinillä ei ole raportoitu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

Kalsiumkanavan salpaajien käytön yhteydessä on havaittu prekliinisissä ja *in vitro* -tutkimuksissa siittiöiden pään korjautuvia biokemiallisia muutoksia, jotka saattavat heikentää hedelmöittymistä. Tämän klinistä merkitystä ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Onduarp-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että heillä saattaa esiintyä hoidon aikana hättävää vaikutusta esim. pyörimistä, uneliaisuutta, heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8). Ajamisessa ja koneiden käyttämisessä yhteydessä suositellaan siksi noudattamaan varovaisuutta. Jos potilaalla esiintyy tällaisia hättävää vaikutuksia, hänen on vältettävä vaaraa mahdollisesti aiheuttavista toimista, kuten ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneet hättävää vaikutuksia olivat heitehuimaus ja perifeerinen edeema. Vakavia pyörtymisiä voi esiintyä harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta).

Onduarp-tablettien turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yli 3500 potilaalla, joista yli 2500 sai telmisartaania yhdistelmänä amlodipiinin kanssa.

Hättävää vaikutusten taulukkomuotoinen lista

Hättävää vaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arvioimiseen).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot			kystiitti
Psyykkiset häiriöt			masennus, ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	heitehuimaus	uneliaisuus, migreeni, päänsärky, parestesiat	pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, hypestesia, makuhäiriöt, vapina
Kuulo ja tasapainoelin		kiertohuimaus	
Sydän		bradykardia, sydämentykytys	
Verisuonisto		hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä	
Ruoansulatuselimistö		vatsakipu, ripuli, pahomvointi	oksentelu, ienhyperplasia, dyspepsia, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos		kutina	ekseema, eryteema, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelsärky, lihaskouristukset (jalkakrampit), lihassärky	selkäkipu, raajakipu (jalkakipu)
Munuaiset ja virtsatiet			nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat		erektiohäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	perifeerinen turvotus	voimattomuus, rintakipu, väsymys, turvotus	huonovointisuus
Tutkimukset		suurentunut maksaentsyymi- pitoisuus	suurentunut veren virtsaahappopitoisuus

Lisätietoa kummastakin aineosasta erikseen

Valmisteen toisen vaikuttavan aineen (telmisartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä aiemmin raportoituja haattavaikutuksia saattaa esiintyä myös Onduarp-tablettien käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä.

Telmisartaani

Infektiot

- Melko harvinaiset: Ylähengitystieinfektiot, nielutulehdus ja sinuiitti mukaan lukien, virtsatieinfektio, kystiitti mukaan lukien
Harvinaiset: Sepsis, kuolemaan johtava sepsis mukaan lukien¹

Veri ja imukudos

- Melko harvinaiset: Anemia
Harvinaiset: Trombosytopenia, eosinofilia

Immuunijärjestelmä

- Harvinaiset: Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- Melko harvinaiset: Hyperkalemia
Harvinaiset: Hypoglykemia (diabeetikot)

Silmät

- Harvinaiset: Näköhäiriöt

Sydän

- Harvinaiset: Takykardia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

- Melko harvinaiset: Hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

- Melko harvinaiset: Ilmavaivat
Harvinaiset: Epämiellyttävä tunne mahassa

Maksa ja sappi

- Harvinaiset: Maksan toiminnan poikkeavuudet, maksasairaus²

Iho ja ihonalainen kudos

- Melko harvinaiset: Hyperhidroosi
Harvinaiset: Angioedeema (kuolemaan johtava), lääkeainehottuma, toksiset iho-oireet, urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos

- Harvinaiset: Jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)

Munuaiset ja virtsatiet

- Melko harvinaiset: Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Harvinaiset: Influenssan kaltainen sairaus

Tutkimukset

Melko harvinaiset:	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
Harvinaiset:	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus

¹: tapahtuma voi olla sattumalöydös tai se voi johtua toistaiseksi tuntemattomasta mekanismista.

²: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Amlodipiini

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset:	Leukosytopenia, trombositopenia
--------------------	---------------------------------

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset:	Yliherkkyys
--------------------	-------------

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinaiset:	Hyperglykemia
--------------------	---------------

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset:	Mielialan vaihtelut
Harvinaiset:	Sekavuus

Hermosto

Hyvin harvinaiset:	Ekstrapyramidaalioireyhtymä
--------------------	-----------------------------

Silmät

Melko harvinaiset:	Näköhäiriöt
--------------------	-------------

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset:	Tiinautus
--------------------	-----------

Sydän

Hyvin harvinaiset:	Sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriöt, kammiotakykardia, eteisvärinä
--------------------	--

Verisuonisto

Hyvin harvinaiset:	Vaskuliitti
--------------------	-------------

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, nuha
--------------------	----------------------

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset:	Suolentoiminnan muutokset
Hyvin harvinaiset:	Haimatulehdus, gastriitti

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset:	Hepatiitti, ikterus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus (viittaa lähinnä kolestaasiin)
--------------------	--

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset:	Hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, hyperhidroosi
Hyvin harvinaiset:	Angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Virtsaamishäiriöt, tiheävirtsaus

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Kipu

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Painon nousu, painon lasku

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireiden ja löydösten odotetaan olevan korostuneiden farmakologisten vaikutusten kaltaisia. Telmisartaaniyliannoksen selkeimpiä ilmenemismuotoja odotetaan olevan hypotensio ja takykardia, myös bradykardiaa, heitehuimausta, suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu. Amlodipiiniyliannos saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten voimakasta laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittävää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä myös sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vakavuudesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä.

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa. Elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Telmisartaani ja amlodipiini eivät poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaaja, ATC-koodi: C09DB04.

Onduarp-tabletteihin on yhdistetty kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden vaikutustapa täydentää toisiaan essentiaalista hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen saamiseksi hallintaan: angiotensiini II -reseptorin salpaaja telmisartaani ja dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini.

Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Kerran päivässä otettu Onduarp-tabletti alentaa verenpainetta tehokkaasti ja jatkuvasti koko 24 tunnin antovälin ajan.

Telmisartaani

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin

reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaan saaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatoisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluvien valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kalsiumkanavan salpaaja tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää kalsiumionien transmembraanista sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi liittyy suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja alentaa siten myös verenpainetta. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiiniin että muihin kuin dihydropyridiinin sitoutumispaikkoihin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileälihassoluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin.

Kerran päivässä tapahtuva anto alentaa hypertensiopotilaiden verenpainetta kliinisesti merkityksellisesti sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kun verenpainepotilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, annettiin amlodipiinia terapeuttisina annoksina, munuaisten verisuonivastus väheni ja glomerulussuodatusnopeus ja munuaisten efektiivinen plasmavirtaus lisääntyivät, mutta tähän ei liittynyt suodatusfraktion tai proteinurian määrän muutoksia.

Amlodipiinilla ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin. Se sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaiden hoitoon.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

NYHA II-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasiin perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasiin siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna.

Telmisartaani/amlodipiini

8 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa 1461 lievää tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavalla potilaalla (istuen mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin vähintään 95 mmHg, mutta enintään 119 mmHg) Onduarp-hoidon jokainen yhdistelmäannos alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän ja verenpaine saatiin useammin hallintaan verrattuna siihen, että valmisteeseen vaikuttavia aineita käytettiin monoterapiana.

Onduarp-tabletit alensivat systolista/diastolista verenpainetta suhteessa annokseen koko terapeuttisella annosalueella, jolloin verenpaine aleni seuraavasti: -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). Potilaiden diastolinen verenpaine aleni alle 90 mmHg:aan seuraavasti: 71,6 % (40 mg/5 mg), 74,8 % (80 mg/5 mg), 82,1 % (40 mg/10 mg) ja 85,3 % (80 mg/10 mg). Arvot on vakioitu lähtötilanteen ja maan mukaan.

Verenpainetta alentava vaikutus oli pääosin havaittavissa 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. 1050 keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetautiä (diastolinen verenpaine $\geq$ 100 mmHg) sairastavien potilaiden alaryhmässä 32,7–51,8 % sai riittävän vasteen joko telmisartaani- tai amlodipiinimonoterapiaan. Systolisessa/diastolisessa verenpaineessa havaittu keskimuutos 5 mg amlodipiinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä (-22,2/-17,2 mmHg annoksella 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annoksella 80 mg/5 mg) oli verrattavissa tai suurempi kuin 10 mg:n amlodipiiniannoksen yhteydessä (-21,0/-17,6 mmHg) ja sen yhteydessä turvotusta esiintyi huomattavasti harvemmin (1,4 %:lla annoksella 40 mg/5 mg, 0,5 %:lla annoksella 80 mg/5 mg, 17,6 %:lla annoksella 10 mg amlodipiinia).

562 potilaan alaryhmässä tehty automaattinen ambulatorinen verenpainemittaus (ABPM) vahvisti hoitopaikassa todetun systolisen ja diastolisen verenpaineen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan.

Muissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa, rinnakkaisryhmillä toteutetuissa monikeskustutkimuksissa yhteensä 1097 lievää tai vaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 5 mg:lla amlodipiinia, sai Onduarp-tabletteja (40 mg/5 mg tai 80 mg/5 mg) tai amlodipiinia yksinään (5 mg tai 10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen kumpikin yhdistelmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapian kumpaankin annokseen verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen

alentamisessa (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia), ja diastolinen verenpaine saatiin useammin hallintaan kuin monoterapian yhteydessä (56,7 %, 63,8 % annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs 42 %, 56,7 % annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia). Turvotusta esiintyi merkittävästi vähemmän annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannokseen (4,4 % verrattuna 24,9 %:iin).

Eräässä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 947 lievää tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 10 mg:lla amlodipiinia, sai Onduarp-tabletteja (40 mg/10 mg tai 80 mg/10 mg) tai pelkästään amlodipiinia (10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen jokainen yhdistelmähoito oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapiaan verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg annoksilla 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg vs -7,4/-6,5 mmHg annoksella 10 mg amlodipiinia) ja diastolinen verenpaine normalisoitui useammin monoterapiaan verrattuna (63,7 %, 66,5 % annoksilla 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg vs 51,1 % annoksella 10 mg amlodipiinia).

Kahdessa vastaavassa avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa seuraavien 6 kuukauden aikana Onduarp-hoidon vaikutus säilyi koko tutkimuksen keston ajan. Lisäksi osoitettiin, ettei verenpaine ollut osalla potilaista riittävästi hallinnassa Onduarp-hoidolla annoksella 40 mg/10 mg, mutta verenpaine aleni edelleen suurentamalla Onduarp-hoidon annokseksi 80 mg/10 mg.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Onduarp-hoidon yhteydessä oli kliinisen tutkimusohjelman aikana vähäinen, kun vain 12,7 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat perifeerinen edeema ja heitehuimaus, ks. myös kohta 4.6. Raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia valmisteiden vaikuttavien aineiden telmisartaanin ja amlodipiinin odotettavissa olevan turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia ei havaittu. Turvotukseen liittyviä haittavaikutuksia (perifeeristä edeemaa, yleistynyttä edeemaa ja edeemaa) esiintyi yhdenmukaisesti vähemmän Onduarp-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna 10 mg amlodipiinia saaneisiin potilaisiin. Faktoriaalisen koasetelmän mukaisesti toteutetussa tutkimuksessa edeeman esiintyvyys oli 1,3 % Onduarp-annosten 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg yhteydessä, 8,8 % Onduarp-annosten 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg yhteydessä ja 18,4 % 10 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä. Potilailla, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa 5 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä, turvotusta esiintyi 4,4 %:lla annoksia 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg saaneista ja 24,9 %:lla 10 mg:n amlodipiiniannoksia saaneista potilaista.

Onduarp-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Onduarp-valmistetta ei ole tutkittu muissa potilasjoukoissa kuin hypertensiopotilailla. Telmisartaania on tutkittu laajassa hoitotulosta selvittävässä tutkimuksessa 25 620 potilaalla, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski (ONTARGET). Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista angina pectorista ja angiografian avulla todettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Onduarp-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hypertension hoitoon (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikka

Onduarp-valmisteen imeytymisnopeus ja -aste vastaavat erillisinä tabletteina annetun telmisartaanin ja amlodipiinin biologista hyötyosuutta.

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Hypertensiopotilailla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Amlodipiini metaboloituu laajasti (noin 90 %) maksassa aktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on >20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden (C_{max}) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, noin 30–50 tuntia, on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7–8 päivän keskeytyksettömän annon jälkeen. Alkuperäisestä amlodipiinista 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. C_{max} ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevät yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Amlodipiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla $C_{\max}$ -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät potilaat

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä.

Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska telmisartaanin ja amlodipiinin ei-kliiniset toksisuusprofiilit eivät ole päällekkäisiä, toksisuuden ei odoteta lisääntyvän yhdistelmäkäytössä. Tämä on varmistettu subkroonisessa (13 viikkoa kestäneessä) toksisuustutkimuksessa rotilla, joissa tutkittiin telmisartaani- ja amlodipiiniannoksia 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Tämän yhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineosien käytettävissä olevat prekliiniset tiedot esitetään seuraavassa.

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

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

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisesta aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla suurilla annoksilla tehdyissä lisääntymis toksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästyminen, synnytyksen vaikeutumista ja sikiön ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä. Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m²] perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Briljanttisininen FCF (E133)

Musta rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Meglumiini

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K25

Esigelatinoitu tärkkelys

Natriumhydroksidi

Sorbitoli (E 420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al) kartonkikotelossa, joka sisältää 28 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. marraskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 40 mg/10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 168,64 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sinivalkoiset soikeat kaksikerrostabletit, joihin on kaiverrettu valmistekoodi A3 ja yrityksen logo toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

Lisälääkkeenä

Onduarp on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan amlodipiinilla.

Korvaava hoito

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät aikuiset potilaat voivat käyttää näiden valmisteiden sijaan Onduarp-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Onduarp-tablettien suositeltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Suurin suositeltu Onduarp-annos on yksi 80 mg/10 mg -tabletti vuorokaudessa. Onduarp on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen (ks. kohta 4.5)..

Lisälääkityksenä

Onduarp 40 mg/10 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 10 mg:lla amlodipiinia.

Annoksen yksilöllistä titraamista valmisteiden vaikuttavilla aineilla (eli amlodipiinilla ja telmisartaanilla erikseen) suositellaan ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä. Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilas saa hoitona 10 mg amlodipiinia ja hänellä esiintyy jokin annosta rajoittava haittavaikutus, kuten turvotusta, potilas voi siirtyä käyttämään Onduarp 40 mg/5 mg -tabletteja kerran vuorokaudessa, jolloin amlodipiiniannos pienenee, mutta odotettavissa oleva antihypertensiivinen kokonaisvaste ei heikkene.

Korvaavana hoitona

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät potilaat voivat ottaa näiden sijaan Onduarp-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita. kerran päivässä otettavassa tabletissa, jolloin esim. hoitomyöntyvyys paranee ja hoito on helpompi toteuttaa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Hyvin iäkkäiden potilaiden hoidosta on olemassa vähän tietoa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoidon saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Tämän potilasryhmän Onduarp-hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini ja telmisartaani eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla (ks. myös kohta 4.4).

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Onduarp-tabletteja on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Telmisartaaniannos ei saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4). Onduarp -tablettien käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Onduarp-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Onduarp voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Onduarp suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinjohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Sappiteitä ahtaavat sairaudet ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vaikea-asteinen hypotensio
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

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

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta. Sappiteitä aiheuttavia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman odotetaan olevan vähentynyt. Amlodipiiniin, kuten muidenkin kalsiumin estäjien, puoliintumisaika on lisäksi pidentynyt, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, eikä annossuosituksia ole varmistettu.

Onduarp-tablettien käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan Onduarp-tableteilla, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Onduarp-tablettien antamisesta munuaisiirteeseen askettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta.

Telmisartaani ja amlodipiini eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla.

Intravaskulaarinen hypovolemia

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan veritilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaanihoidon aloittamista. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota Onduarp-hoidon yhteydessä, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes verenpaine on tasaantunut.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus

Telmisartaanin yhteiskäyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon herkästi reagoivissa potilaissa on raportoitu alhaista verenpainetta, pyörtymistä, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaistoiminnassa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), erityisesti kun käytetään muita tähän järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä samanaikaisesti. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpausta (esim. annostelemalla telmisartaania yhdessä muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kanssa) ei suositella. Jos yhteiskäyttö katsotaan tarpeelliseksi, munuaisten toiminnan tiivistä seurantaa suositellaan.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Epästabiili angina pectoris, akuutti sydäninfarkti

Onduarp-tablettien käytöstä epästabiilin angina pectoriksen hoitoon ja sydäninfarktin aikana tai kuukauden kuluessa sydäninfarktista ei ole tietoa.

Sydämen vajaatoiminta

Ei-iskeemistä NYHA III ja IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin useammin keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1).

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava -hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektioaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaishemia, raskauden komplikaatio, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää Onduarp-tabletteja.

Muut

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia tämän yhdistelmävalmisteen kahden vaikuttavan aineosan välillä.

Yhdistelmään yleisesti liittyvät yhteisvaikutukset

Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Ottettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Onduarp-tablettien verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Verenpainetta mahdollisesti alentavat lääkeaineet

Seuraavien lääkevalmisteiden voidaan odottaa niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattavan voimistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös Onduarp-tablettien, hypotensiivisiä vaikutuksia: esim. baklofeeni, amifostiini, neuroleptit tai masennuslääkkeet. Alkoholilla saattaa lisäksi pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoissalpaus

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eikä tätä yhdistelmää suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilaille. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄- ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyisi hoitoalueella.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin pitoisuus plasmassa suureni nuorilla potilailla 22 % CYP3A4-estäjän erytromysiinin samanaikaisen käytön yhteydessä ja iäkkäillä potilailla 50 % diltiatseemin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä varmasti. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, itakonatsolin, ritonaviirin) aiheuttamaa plasman amlodipiinipitoisuuden huomattavampaa suurenemista plasmassa kuin diltiatseemin käytön yhteydessä ei voida sulkea pois. Amlodipiinin ja CYP3A4-estäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tällaisiin yhteisvaikutuksiin liittyviä haittavaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu.

CYP3A4-induktorit

CYP3A4-induktoireiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoja. CYP3A4-induktorien (eli rifampisiinin, mäkikuisman) samanaikainen käyttö saattaa johtaa amlodipiinipitoisuuden pienenemiseen plasmassa.

Greippi ja greippimehu

Greippimehun (240 ml) juomiseen samanaikaisesti suun kautta otetun 10 mg:n amlodipiinikerta-annoksen kanssa ei liittynyt 20 terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä merkittäviä vaikutuksia amlodipiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Greippiä tai greippimehua ei silti suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä voi johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Simvastatiini

Toistuva amlodipiinin samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiinihoitoon. Siksi simvastatiinin annos saa olla enintään 20 mg päivässä amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Muut

Amlodipiinia on käytetty turvallisesti digoksiinin, varfariinin, atorvastatiinin, sildenafilin, mahan happoisuutta vähentävien lääkevalmisteiden (alumiinihydroksidin, magnesiumhydroksidin, simetikonin), simetidiinin, siklosporiinin, antibioottien ja suun kautta otettavien veren sokeripitoisuutta alentavien lääkevalmisteiden kanssa. Kun amlodipiinia ja sildenafilia käytettiin yhdistelmänä, kummallakin lääkeaineella oli toisesta riippumaton, oma verenpainetta alentava vaikutus.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Onduarp-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Onduarp-valmisteella ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäviä eläinkokeita.

Telmisartaani

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

Telmisartaanilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkehoito.

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

Amlodipiini

Pienestä määrästä amlodipiinille altistuneista raskauksista saadut tiedot viittaavat siihen, ettei amlodipiinillä tai muilla kalsiumreseptorien salpaajilla ole haitallisia vaikutuksia sikiön terveyteen. Synnytyksen pitkittymisen riski saattaa kuitenkin olla olemassa.

Imetys

Koska ei ole tietoa telmisartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana, Onduarp-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa yhdistelmävalmisteesta tai sen sisältämistä yksittäisistä lääkeaineista ei ole saatavilla.

Erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia telmisartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä ei ole tehty. Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen. Samoin amlodipiinillä ei ole raportoitu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

Kalsiumkanavan salpaajien käytön yhteydessä on havaittu prekliinisissä ja *in vitro* -tutkimuksissa siittiöiden pään korjautuvia biokemiallisia muutoksia, jotka saattavat heikentää hedelmöittymistä. Tämän klinistä merkitystä ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Onduarp-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että heillä saattaa esiintyä hoidon aikana hättävää vaikutusta esim. pyörimistä, uneliaisuutta, heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8). Ajamisessa ja koneiden käyttämisessä yhteydessä suositellaan siksi noudattamaan varovaisuutta. Jos potilaalla esiintyy tällaisia hättävää vaikutuksia, hänen on vältettävä vaaraa mahdollisesti aiheuttavista toimista, kuten ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneet hättävää vaikutuksia olivat heitehuimaus ja perifeerinen edeema. Vakavia pyörtymisiä voi esiintyä harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta).

Onduarp-tablettien turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu viidessä kontrolloidussa klinisessä tutkimuksessa yli 3500 potilaalla, joista yli 2500 sai telmisartaania yhdistelmänä amlodipiinin kanssa.

Hättävää vaikutusten taulukkomuotoinen lista

Hättävää vaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot			kystiitti
Psyykkiset häiriöt			masennus, ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	heitehuimaus	uneliaisuus, migreeni, päänsärky, parestesiat	pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, hypestesia, makuhäiriöt, vapina
Kuulo ja tasapainoelin		kiertohuimaus	
Sydän		bradykardia, sydämentykytys	
Verisuonisto		hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä	
Ruoansulatuselimistö		vatsakipu, ripuli, pahoinvointi	oksentelu, ienhyperplasia, dyspepsia, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos		ekutina	ekseema, eryteema, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelsärky, lihaskouristukset (jalkakrampit), lihassärky	selkäkipu, raajakipu (jalkakipu)
Munuaiset ja virtsatiet			nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat		erektiohäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	perifeerinen turvotus	voimattomuus, rintakipu, väsymys, turvotus	huonovointisuus
Tutkimukset		suurentunut maksaentsyymi- pitoisuus	suurentunut veren virtsahappopitoisuus

Lisätietoa kummastakin aineosasta erikseen

Valmisteen toisen vaikuttavan aineen (telmisartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä aiemmin raportoituja haattavaikutuksia saattaa esiintyä myös Onduarp-tablettien käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä.

Telmisartaani

Infektiot

- Melko harvinaiset: Ylähengitystieinfektiot, nielutulehdus ja sinuiitti mukaan lukien, virtsatieinfektio, kystiitti mukaan lukien
Harvinaiset: Sepsis, kuolemaan johtava sepsis mukaan lukien¹

Veri ja imukudos

- Melko harvinaiset: Anemia
Harvinaiset: Trombosytopenia, eosinofilia

Immuunijärjestelmä

- Harvinaiset: Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- Melko harvinaiset: Hyperkalemia
Harvinaiset: Hypoglykemia (diabeetikot)

Silmät

- Harvinaiset: Näköhäiriöt

Sydän

- Harvinaiset: Takykardia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

- Melko harvinaiset: Hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

- Melko harvinaiset: Ilmavaivat
Harvinaiset: Epämiellyttävä tunne mahassa

Maksa ja sappi

- Harvinaiset: Maksan toiminnan poikkeavuudet, maksasairaus²

Iho ja ihonalainen kudos

- Melko harvinaiset: Hyperhidroosi
Harvinaiset: Angioedeema (kuolemaan johtava), lääkeainehottuma, toksiset iho-oireet, urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos

- Harvinaiset: Jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)

Munuaiset ja virtsatiet

- Melko harvinaiset: Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Harvinaiset: Influenssan kaltainen sairaus

Tutkimukset

Melko harvinaiset:	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
Harvinaiset:	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus

¹: tapahtuma voi olla sattumalöydös tai se voi johtua toistaiseksi tuntemattomasta mekanismista.

²: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Amlodipiini

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset:	Leukosytopenia, trombositopenia
--------------------	---------------------------------

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset:	Yliherkkyys
--------------------	-------------

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinaiset:	Hyperglykemia
--------------------	---------------

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset:	Mielialan vaihtelut
Harvinaiset:	Sekavuus

Hermosto

Hyvin harvinaiset:	Ekstrapyramidaalioireyhtymä
--------------------	-----------------------------

Silmät

Melko harvinaiset:	Näköhäiriöt
--------------------	-------------

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset:	Tiinaus
--------------------	---------

Sydän

Hyvin harvinaiset:	Sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriöt, kammiotakykardia, eteisvärinä
--------------------	--

Verisuonisto

Hyvin harvinaiset:	Vaskuliitti
--------------------	-------------

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, nuha
--------------------	----------------------

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset:	Suolentoiminnan muutokset
Hyvin harvinaiset:	Haimatulehdus, gastriitti

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset:	Hepatiitti, ikterus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus (viittaa lähinnä kolestaasiin)
--------------------	--

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset:	Hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, hyperhidroosi
Hyvin harvinaiset:	Angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Virtsaamishäiriöt, tiheävirtsaus

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Kipu

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Painon nousu, painon lasku

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireiden ja löydösten odotetaan olevan korostuneiden farmakologisten vaikutusten kaltaisia. Telmisartaaniyliannoksen selkeimpiä ilmenemismuotoja odotetaan olevan hypotensio ja takykardia, myös bradykardiaa, heitehuimausta, suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu.

Amlodipiiniyliannos saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten voimakasta laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä myös sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä.

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa. Elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Telmisartaani ja amlodipiini eivät poista elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II –reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaaja, ATC-koodi: C09DB04.

Onduarp-tabletteihin on yhdistetty kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden vaikutustapa täydentää toisiaan essentiaalista hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen saamiseksi hallintaan: angiotensiini II -reseptorin salpaaja telmisartaani ja dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini.

Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Kerran päivässä otettu Onduarp -tabletti alentaa verenpainetta tehokkaasti ja jatkuvasti koko 24 tunnin antovälin ajan.

Telmisartaani

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-

reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaan saaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatorisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluvien valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kalsiumkanavan salpaaja tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää kalsiumionien transmembraanista sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi liittyy suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja alentaa siten myös verenpainetta. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiiniin että muihin kuin dihydropyridiinin sitoutumispaikkoihin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileälihassoluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin.

Kerran päivässä tapahtuva anto alentaa hypertensiopotilaiden verenpainetta kliinisesti merkityksellisesti sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota. Kun verenpainepotilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, annettiin amlodipiinia terapeuttisina annoksina, munuaisten verisuonivastus väheni ja glomerulussuodatusnopeus ja munuaisten efektiivinen plasmavirtaus lisääntyivät, mutta tähän ei liittynyt suodatusfraktion tai proteinurian määrän muutoksia.

Amlodipiinilla ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin. Se sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaiden hoitoon.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

NYHA II-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasituksen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasituksen siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna.

Telmisartaani/amlodipiini

8 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa 1461 lievää tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavalla potilaalla (istuen mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin vähintään 95 mmHg, mutta enintään 119 mmHg) Onduarp-hoidon jokainen yhdistelmäannos alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän ja verenpaine saatiin useammin hallintaan verrattuna siihen, että valmisteeseen vaikuttavia aineita käytettiin monoterapiana.

Onduarp –tabletit alensivat systolista/diastolista verenpainetta suhteessa annokseen koko terapeutisella annosalueella, jolloin verenpaine aleni seuraavasti: -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). Potilaiden diastolinen verenpaine aleni alle 90 mmHg:aan seuraavasti: 71,6 % (40 mg/5 mg), 74,8 % (80 mg/5 mg), 82,1 % (40 mg/10 mg) ja 85,3 % (80 mg/10 mg). Arvot on vakioitu lähtötilanteen ja maan mukaan.

Verenpainetta alentava vaikutus oli pääosin havaittavissa 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. 1050 keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetautiä (diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg) sairastavien potilaiden alaryhmässä 32,7–51,8 % sai riittävän vasteen joko telmisartaani- tai amlodipiinimonoterapiaan. Systolisessa/diastolisessa verenpaineessa havaittu keskimuutos 5 mg amlodipiinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä (-22,2/-17,2 mmHg annoksella 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annoksella 80 mg/5 mg) oli verrattavissa tai suurempi kuin 10 mg:n amlodipiiniannoksen yhteydessä (-21,0/-17,6 mmHg) ja sen yhteydessä turvotusta esiintyi huomattavasti harvemmin (1,4 %:lla annoksella 40 mg/5 mg, 0,5 %:lla annoksella 80 mg/5 mg, 17,6 %:lla annoksella 10 mg amlodipiinia).

562 potilaan alaryhmässä tehty automaattinen ambulatorinen verenpainemittaus (ABPM) vahvisti hoitopaikassa todetun systolisen ja diastolisen verenpaineen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan.

Muissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa, rinnakkaisryhmillä toteutetuissa monikeskustutkimuksissa yhteensä 1097 lievää tai vaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 5 mg:lla amlodipiinia, sai Onduarp-tabletteja (40 mg/5 mg tai 80 mg/5 mg) tai amlodipiinia yksinään (5 mg tai 10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen kumpikin yhdistelmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapian kumpaankin annokseen verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen

alentamisessa (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia), ja diastolinen verenpaine saatiin useammin hallintaan kuin monoterapian yhteydessä (56,7 %, 63,8 % annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs 42 %, 56,7 % annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia). Turvotusta esiintyi merkittävästi vähemmän annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannokseen (4,4 % verrattuna 24,9 %:iin).

Eräässä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 947 lievää tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 10 mg:lla amlodipiinia, sai Onduarp-tabletteja (40 mg/10 mg tai 80 mg/10 mg) tai pelkästään amlodipiinia (10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen jokainen yhdistelmähoito oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapiaan verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg annoksilla 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg vs -7,4/-6,5 mmHg annoksella 10 mg amlodipiinia) ja diastolinen verenpaine normalisoitui useammin monoterapiaan verrattuna (63,7 %, 66,5 % annoksilla 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg vs 51,1 % annoksella 10 mg amlodipiinia).

Kahdessa vastaavassa avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa seuraavien 6 kuukauden aikana Onduarp-hoidon vaikutus säilyi koko tutkimuksen keston ajan. Lisäksi osoitettiin, ettei verenpaine ollut osalla potilaista riittävästi hallinnassa Onduarp-hoidolla annoksella 40 mg/10 mg, mutta verenpaine aleni edelleen suurentamalla Onduarp-hoidon annokseksi 80 mg/10 mg.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Onduarp-hoidon yhteydessä oli kliinisen tutkimusohjelman aikana vähäinen, kun vain 12,7 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat perifeerinen edeema ja heitehuimaus, ks. myös kohta 4.6. Raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia valmisteiden vaikuttavien aineiden telmisartaanin ja amlodipiinin odotettavissa olevan turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia ei havaittu. Turvotukseen liittyviä haittavaikutuksia (perifeeristä edeemaa, yleistynyttä edeemaa ja edeemaa) esiintyi yhdenmukaisesti vähemmän Onduarp-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna 10 mg amlodipiinia saaneisiin potilaisiin. Faktoriaalisen koasetelmän mukaisesti toteutetussa tutkimuksessa edeeman esiintyvyys oli 1,3 % Onduarp-annosten 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg yhteydessä, 8,8 % Onduarp-annosten 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg yhteydessä ja 18,4 % 10 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä. Potilailla, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa 5 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä, turvotusta esiintyi 4,4 %:lla annoksia 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg saaneista ja 24,9 %:lla 10 mg:n amlodipiiniannoksia saaneista potilaista.

Onduarp-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Onduarp-valmistetta ei ole tutkittu muissa potilasjoukoissa kuin hypertensiopotilailla. Telmisartaania on tutkittu laajassa hoitotulosta selvittävässä tutkimuksessa 25 620 potilaalla, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski (ONTARGET). Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista angina pectorista ja angiografian avulla todettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Onduarp-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hypertension hoitoon (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikka

Onduarp-valmisteen imeytymisnopeus ja -aste vastaavat erillisinä tabletteina annetun telmisartaanin ja amlodipiinin biologista hyötyosuutta.

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Hypertensiopotilailla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Amlodipiini metaboloituu laajasti (noin 90 %) maksassa aktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on >20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden (C_{max}) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, noin 30–50 tuntia, on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7–8 päivän keskeytyksettömän annon jälkeen. Alkuperäisestä amlodipiinista 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. C_{max} ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevät yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Amlodipiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla $C_{\max}$ -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät potilaat

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä.

Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska telmisartaanin ja amlodipiinin ei-kliiniset toksisuusprofiilit eivät ole päällekkäisiä, toksisuuden ei odoteta lisääntyvän yhdistelmäkäytössä. Tämä on varmistettu subkroonisessa (13 viikkoa kestäneessä) toksisuustutkimuksessa rotilla, joissa tutkittiin telmisartaani- ja amlodipiiniannoksia 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Tämän yhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineosien käytettävissä olevat prekliiniset tiedot esitetään seuraavassa.

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

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

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisesta aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla suurilla annoksilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästyminen, synnytyksen vaikeutumista ja sikiön ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä. Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m^2] perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Briljanttisininen FCF (E133)
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Meglumiini
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K25
Esigelatinoitu tärkkelys
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al) kartonkikotelossa, joka sisältää 28 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. marraskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 337,28 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sinivalkoiset soikeat kaksikerrostabletit, joihin on kaiverrettu valmistekoodi A ja yrityksen logo toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

Lisälääkkeenä

Onduarp on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan amlodipiinilla.

Korvaava hoito

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät aikuiset potilaat voivat käyttää näiden valmisteiden sijaan Onduarp-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Onduarp-tablettien suositeltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Suurin suositeltu Onduarp-annos on yksi 80 mg/10 mg -tabletti vuorokaudessa. Onduarp on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen. (ks. kohta 4.5)..

Lisälääkityksenä

Onduarp 80 mg/5 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Onduarp 40 mg/5 mg -tableteilla.

Annoksen yksilöllistä titraamista valmisteiden vaikuttavilla aineilla (eli amlodipiinilla ja telmisartaanilla erikseen) suositellaan ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä. Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilas saa hoitona 10 mg amlodipiinia ja hänellä esiintyy jokin annosta rajoittava haittavaikutus, kuten turvotusta, potilas voi siirtyä käyttämään Onduarp 40 mg/5 mg -tabletteja kerran vuorokaudessa, jolloin amlodipiiniannos pienenee, mutta odotettavissa oleva antihypertensiivinen kokonaisvaikutus ei heikkene.

Korvaavana hoitona

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät potilaat voivat ottaa näiden sijaan Onduarp-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita. kerran päivässä otettavassa tabletissa, jolloin esim. hoitomyöntyvyys paranee ja hoito on helpompi toteuttaa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Hyvin iäkkäiden potilaiden hoidosta on olemassa vähän tietoa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoidon saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Tämän potilasryhmän Onduarp-hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini ja telmisartaani eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla (ks. myös kohta 4.4).

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Onduarp-tabletteja on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Telmisartaaniannos ei saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4). Onduarp – tablettien käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Onduarp-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Onduarp voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Onduarp suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Sappiteitä ahtaavat sairaudet ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vaikea-asteinen hypotensio
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

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

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta. Sappiteitä aiheuttavia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman odotetaan olevan vähentynyt. Amlodipiinin, kuten muidenkin kalsiumin estäjien, puoliintumisaika on lisäksi pidentynyt, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, eikä annossuosituksia ole varmistettu.

Onduarp-tablettien käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan Onduarp-tableteilla, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Onduarp-tablettien antamisesta munuaisiirteeseen askettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta.

Telmisartaani ja amlodipiini eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla.

Intravaskulaarinen hypovolemia

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan veritilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaanihoidon aloittamista. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota Onduarp-hoidon yhteydessä, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes verenpaine on tasaantunut.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus

Telmisartaanin yhteiskäyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon herkästi reagoivissa potilaissa on raportoitu alhaista verenpainetta, pyörtymistä, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaistoiminnassa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), erityisesti kun käytetään muita tähän järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä samanaikaisesti. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpausta (esim. annostelemalla telmisartaania yhdessä muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kanssa) ei suositella. Jos yhteiskäyttö katsotaan tarpeelliseksi, munuaisten toiminnan tiivistä seurantaa suositellaan.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Epästabiili angina pectoris, akuutti sydäninfarkti

Onduarp-tablettien käytöstä epästabiilin angina pectoriksen hoitoon ja sydäninfarktin aikana tai kuukauden kuluessa sydäninfarktista ei ole tietoja.

Sydämen vajaatoiminta

Ei-iskeemistä NYHA III ja IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin useammin keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1).

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliini- tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektioaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaishkemio, raskauden komplikaatio, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää Onduarp-tabletteja.

Muut

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia tämän yhdistelmävalmisteen kahden vaikuttavan aineosan välillä.

Yhdistelmään yleisesti liittyvät yhteisvaikutukset

Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Ottettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Onduarp-tablettien verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Verenpainetta mahdollisesti alentavat lääkeaineet

Seuraavien lääkevalmisteiden voidaan odottaa niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattavan voimistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös Onduarp-tablettien, hypotensiivisiä vaikutuksia: esim. baklofeeni, amifostiini, neuroleptit tai masennuslääkkeet. Alkoholi saattaa lisäksi pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoissalpaus

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) eikä tätä yhdistelmää suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II

-reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄- ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännpitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin pitoisuus plasmassa suureni nuorilla potilailla 22 % CYP3A4-estäjän erytromysiinin samanaikaisen käytön yhteydessä ja iäkkäillä potilailla 50 % diltiatseemin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä varmasti. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, ritonaviirin) aiheuttamaa plasman amlodipiinipitoisuuden huomattavampaa suurenemista plasmassa kuin diltiatseemin käytön yhteydessä ei voida sulkea pois. Amlodipiinin ja CYP3A4-estäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tällaisiin yhteisvaikutuksiin liittyviä haittavaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu.

CYP3A4-induktorit

CYP3A4-induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoja. CYP3A4-induktorien (eli rifampisiinin, mäkikuisman) samanaikainen käyttö saattaa johtaa amlodipiinipitoisuuden pienenemiseen plasmassa.

Greippi ja greippimehu

Greippimehun (240 ml) juomiseen samanaikaisesti suun kautta otetun 10 mg:n amlodipiinikerta-annoksen kanssa ei liittynyt 20 terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä merkittäviä vaikutuksia amlodipiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Greippiä tai greippimehua ei silti suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä voi johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Simvastatiini

Toistuva amlodipiinin samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Siksi simvastatiinin annos saa olla enintään 20 mg päivässä amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Muut

Amlodipiinia on käytetty turvallisesti digoksiinin, varfariinin, atorvastatiinin, sildenafilin, mahan happoisuutta vähentävien lääkevalmisteiden (alumiinihydroksidin, magnesiumhydroksidin, simetikonin), simetidiinin, siklosporiinin, antibioottien ja suun kautta otettavien veren sokeripitoisuutta

alentavien lääkevalmisteiden kanssa. Kun amlodipiinia ja sildenafilia käytettiin yhdistelmänä, kummallakin lääkeaineella oli toisesta riippumaton, oma verenpainetta alentava vaikutus.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Onduarp-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Onduarp-valmisteella ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäviä eläinkokeita.

Telmisartaani

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

Telmisartaanilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

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

Amlodipiini

Pienestä määrästä amlodipiinille altistuneista raskauksista saadut tiedot viittaavat siihen, ettei amlodipiinillä tai muilla kalsiumreseptorien salpaajilla ole haitallisia vaikutuksia sikiön terveyteen. Synnytyksen pitkeytymisen riski saattaa kuitenkin olla olemassa.

Imetys

Koska ei ole tietoa telmisartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana, Onduarp-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa yhdistelmävalmisteesta tai sen sisältämistä yksittäisistä lääkeaineista ei ole saatavilla.

Erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia telmisartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä ei ole tehty. Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen. Samoin amlodipiinillä ei ole raportoitu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

Kalsiumkanavan salpaajien käytön yhteydessä on havaittu prekliinisissä ja *in vitro* -tutkimuksissa siittiöiden pään korjautuvia biokemiallisia muutoksia, jotka saattavat heikentää hedelmöittymistä. Tämän kliinistä merkitystä ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Onduarp-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että heillä saattaa esiintyä hoidon aikana haittavaikutuksina esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8). Ajamisessa ja koneiden käyttämisen yhteydessä suositellaan siksi noudattamaan varovaisuutta. Jos potilaalla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, hänen on vältettävä vaaraa mahdollisesti aiheuttavista toimista, kuten ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus ja perifeerinen edeema. Vakavia pyörtymisiä voi esiintyä harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta).

Onduarp-tablettien turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yli 3500 potilaalla, joista yli 2500 sai telmisartaania yhdistelmänä amlodipiinin kanssa.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen lista

Haittavaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot			kystiitti
Psyykkiset häiriöt			masennus, ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	heitehuimaus	uneliaisuus, migreeni, päänsärky, parestesiat	pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, hypestesia, makuhäiriöt, vapina
Kuulo ja tasapainoelin		kiertohuimaus	
Sydän		bradykardia, sydämentykytys	
Verisuonisto		hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä	
Ruoansulatuselimistö		vatsakipu, ripuli, pahoinvointi	oksentelu, ienhyperplasia, dyspepsia, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos		ekutina	ekseema, eryteema, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelsärky, lihaskouristukset (jalkakrampit), lihassärky	selkäkipu, raajakipu (jalkakipu)
Munuaiset ja virtsatiet			nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat		erektiohäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	perifeerinen turvotus	voimattomuus, rintakipu, väsymys, turvotus	huonovointisuus
Tutkimukset		suurentunut maksaentsyymi- pitoisuus	suurentunut veren virtsahappopitoisuus

Lisätietoa kummastakin aineosasta erikseen

Valmisteen toisen vaikuttavan aineen (telmisartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä aiemmin raportoituja haattavaikutuksia saattaa esiintyä myös Onduarp-tablettien käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä.

Telmisartaani

Infektiot

- Melko harvinaiset: Ylähengitystieinfektiot, nielutulehdus ja sinuiitti mukaan lukien, virtsatieinfektio, kystiitti mukaan lukien
Harvinaiset: Sepsis, kuolemaan johtava sepsis mukaan lukien¹

Veri ja imukudos

- Melko harvinaiset: Anemia
Harvinaiset: Trombosytopenia, eosinofilia

Immuunijärjestelmä

- Harvinaiset: Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- Melko harvinaiset: Hyperkalemia
Harvinaiset: Hypoglykemia (diabeetikot)

Silmät

- Harvinaiset: Näköhäiriöt

Sydän

- Harvinaiset: Takykardia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

- Melko harvinaiset: Hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

- Melko harvinaiset: Ilmavaivat
Harvinaiset: Epämiellyttävä tunne mahassa

Maksa ja sappi

- Harvinaiset: Maksan toiminnan poikkeavuudet, maksasairau²s

Iho ja ihonalainen kudos

- Melko harvinaiset: Hyperhidroosi
Harvinaiset: Angioedeema (kuolemaan johtava), lääkeainehottuma, toksiset iho-oireet, urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos

- Harvinaiset: Jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)

Munuaiset ja virtsatiet

- Melko harvinaiset: Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Harvinaiset: Influenssan kaltainen sairaus

Tutkimukset

Melko harvinaiset:	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
Harvinaiset:	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus

¹: tapahtuma voi olla sattumalöydös tai se voi johtua toistaiseksi tuntemattomasta mekanismista.

²: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Amlodipiini

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset:	Leukosytopenia, trombositopenia
--------------------	---------------------------------

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset:	Yliherkkyys
--------------------	-------------

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinaiset:	Hyperglykemia
--------------------	---------------

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset:	Mielialan vaihtelut
Harvinaiset:	Sekavuus

Hermosto

Hyvin harvinaiset:	Ekstrapyramidaalioireyhtymä
--------------------	-----------------------------

Silmät

Melko harvinaiset:	Näköhäiriöt
--------------------	-------------

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset:	Tiinautus
--------------------	-----------

Sydän

Hyvin harvinaiset:	Sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriöt, kammiotakykardia, eteisvärinä
--------------------	--

Verisuonisto

Hyvin harvinaiset:	Vaskuliitti
--------------------	-------------

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, nuha
--------------------	----------------------

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset:	Suolentoiminnan muutokset
Hyvin harvinaiset:	Haimatulehdus, gastriitti

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset:	Hepatiitti, ikterus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus (viittaa lähinnä kolestaasiin)
--------------------	--

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset:	Hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, hyperhidroosi
Hyvin harvinaiset:	Angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Virtsaamishäiriöt, tiheävirtsaus

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Kipu

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Painon nousu, painon lasku

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireiden ja löydösten odotetaan olevan korostuneiden farmakologisten vaikutusten kaltaisia. Telmisartaaniyliannoksen selkeimpiä ilmenemismuotoja odotetaan olevan hypotensio ja takykardia, myös bradykardiaa, heitehuimausta, suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu.

Amlodipiiniyliannos saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten voimakasta laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä myös sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä.

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa. Elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Telmisartaani ja amlodipiini eivät poista elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II –reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaaja, ATC-koodi: C09DB04.

Onduarp-tabletteihin on yhdistetty kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden vaikutustapa täydentää toisiaan essentiaalista hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen saamiseksi hallintaan: angiotensiini II -reseptorin salpaaja telmisartaani ja dihydropyridiiniin ryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini.

Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Kerran päivässä otettu Onduarp -tabletti alentaa verenpainetta tehokkaasti ja jatkuvasti koko 24 tunnin antovälin ajan.

Telmisartaani

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-

reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaan saaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatorisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluvien valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kalsiumkanavan salpaaja tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää kalsiumionien transmembraanista sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi liittyy suoraan verisuonten sileää lihasta relaxoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja alentaa siten myös verenpainetta. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiiniin että muihin kuin dihydropyridiinin sitoutumispaikkoihin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileälihassoluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin.

Kerran päivässä tapahtuva anto alentaa hypertensiopotilaiden verenpainetta kliinisesti merkityksellisesti sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota. Kun verenpainepotilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, annettiin amlodipiinia terapeuttisina annoksina, munuaisten verisuonivastus väheni ja glomerulussuodatusnopeus ja munuaisten efektiivinen plasmavirtaus lisääntyivät, mutta tähän ei liittynyt suodatusfraktion tai proteinurian määrän muutoksia.

Amlodipiinilla ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin. Se sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaiden hoitoon.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

NYHA II-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasituksen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasituksen siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna.

Telmisartaani/amlodipiini

8 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa 1461 lievää tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavalla potilaalla (istuen mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin vähintään 95 mmHg, mutta enintään 119 mmHg) Onduarp-hoidon jokainen yhdistelmäannos alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän ja verenpaine saatiin useammin hallintaan verrattuna siihen, että valmisteeseen vaikuttavia aineita käytettiin monoterapiana.

Onduarp -tabletit alensivat systolista/diastolista verenpainetta suhteessa annokseen koko terapeutisella annosalueella, jolloin verenpaine aleni seuraavasti: -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). Potilaiden diastolinen verenpaine aleni alle 90 mmHg:aan seuraavasti: 71,6 % (40 mg/5 mg), 74,8 % (80 mg/5 mg), 82,1 % (40 mg/10 mg) ja 85,3 % (80 mg/10 mg). Arvot on vakioitu lähtötilanteen ja maan mukaan.

Verenpainetta alentava vaikutus oli pääosin havaittavissa 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. 1050 keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetautiä (diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg) sairastavien potilaiden alaryhmässä 32,7–51,8 % sai riittävän vasteen joko telmisartaani- tai amlodipiinimonoterapiaan. Systolisessa/diastolisessa verenpaineessa havaittu keskimuutos 5 mg amlodipiinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä (-22,2/-17,2 mmHg annoksella 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annoksella 80 mg/5 mg) oli verrattavissa tai suurempi kuin 10 mg:n amlodipiiniannoksen yhteydessä (-21,0/-17,6 mmHg) ja sen yhteydessä turvotusta esiintyi huomattavasti harvemmin (1,4 %:lla annoksella 40 mg/5 mg, 0,5 %:lla annoksella 80 mg/5 mg, 17,6 %:lla annoksella 10 mg amlodipiinia).

562 potilaan alaryhmässä tehty automaattinen ambulatorinen verenpainemittaus (ABPM) vahvisti hoitopaikassa todetun systolisen ja diastolisen verenpaineen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan.

Muissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa, rinnakkaisryhmillä toteutetuissa monikeskustutkimuksissa yhteensä 1097 lievää tai vaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 5 mg:lla amlodipiinia, sai Onduarp-tabletteja (40 mg/5 mg tai 80 mg/5 mg) tai amlodipiinia yksinään (5 mg tai 10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen kumpikin yhdistelmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapian kumpaankin annokseen verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen

alentamisessa (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia), ja diastolinen verenpaine saatiin useammin hallintaan kuin monoterapian yhteydessä (56,7 %, 63,8 % annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs 42 %, 56,7 % annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia). Turvotusta esiintyi merkittävästi vähemmän annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannokseen (4,4 % verrattuna 24,9 %:iin).

Eräässä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 947 lievää tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 10 mg:lla amlodipiinia, sai Onduarp-tabletteja (40 mg/10 mg tai 80 mg/10 mg) tai pelkästään amlodipiinia (10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen jokainen yhdistelmähoito oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapiaan verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg annoksilla 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg vs -7,4/-6,5 mmHg annoksella 10 mg amlodipiinia) ja diastolinen verenpaine normalisoitui useammin monoterapiaan verrattuna (63,7 %, 66,5 % annoksilla 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg vs 51,1 % annoksella 10 mg amlodipiinia).

Kahdessa vastaavassa avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa seuraavien 6 kuukauden aikana Onduarp-hoidon vaikutus säilyi koko tutkimuksen keston ajan. Lisäksi osoitettiin, ettei verenpaine ollut osalla potilaista riittävästi hallinnassa Onduarp-hoidolla annoksella 40 mg/10 mg, mutta verenpaine aleni edelleen suurentamalla Onduarp-hoidon annokseksi 80 mg/10 mg.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Onduarp-hoidon yhteydessä oli kliinisen tutkimusohjelman aikana vähäinen, kun vain 12,7 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat perifeerinen edeema ja heitehuimaus, ks. myös kohta 4.6. Raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia valmisteen vaikuttavien aineiden telmisartaanin ja amlodipiinin odotettavissa olevan turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia ei havaittu. Turvotukseen liittyviä haittavaikutuksia (perifeeristä edeemaa, yleistynyttä edeemaa ja edeemaa) esiintyi yhdenmukaisesti vähemmän Onduarp-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna 10 mg amlodipiinia saaneisiin potilaisiin. Faktoriaalisen koasetelman mukaisesti toteutetussa tutkimuksessa edeeman esiintyvyys oli 1,3 % Onduarp-annosten 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg yhteydessä, 8,8 % Onduarp-annosten 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg yhteydessä ja 18,4 % 10 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä. Potilailla, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa 5 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä, turvotusta esiintyi 4,4 %:lla annoksia 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg saaneista ja 24,9 %:lla 10 mg:n amlodipiiniannoksia saaneista potilaista.

Onduarp-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Onduarp-valmistetta ei ole tutkittu muissa potilasjoukoissa kuin hypertensiopotilailla. Telmisartaania on tutkittu laajassa hoitotulosta selvittävässä tutkimuksessa 25 620 potilaalla, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski (ONTARGET). Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista angina pectorista ja angiografian avulla todettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Onduarp-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hypertension hoitoon (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikka

Onduarp-valmisteen imeytymisnopeus ja -aste vastaavat erillisinä tabletteina annetun telmisartaanin ja amlodipiinin biologista hyötyosuutta.

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Hypertensiopotilailla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Amlodipiini metaboloituu laajasti (noin 90 %) maksassa aktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on >20 tuntia. Plasman suurin pitoisuuden (C_{max}) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{int}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, noin 30–50 tuntia, on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7–8 päivän keskeytyksettömän annon jälkeen. Alkuperäisestä amlodipiinista 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. C_{max} ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevät yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Amlodipiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla $C_{\max}$ -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät potilaat

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä.

Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska telmisartaanin ja amlodipiinin ei-kliiniset toksisuusprofiilit eivät ole päällekkäisiä, toksisuuden ei odoteta lisääntyvän yhdistelmäkäytössä. Tämä on varmistettu subkroonisessa (13 viikkoa kestäneessä) toksisuustutkimuksessa rotilla, joissa tutkittiin telmisartaani- ja amlodipiiniannoksia 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Tämän yhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineosien käytettävissä olevat prekliiniset tiedot esitetään seuraavassa.

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyppi- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

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

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisestä aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla suurilla annoksilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen vaikeutumista ja sikiön ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä. Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m^2] perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Briljanttisininen FCF (E133)

Musta rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Meglumiini

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K25

Esigelatinoitu tärkkelys

Natriumhydroksidi

Sorbitoli (E 420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al) kartonkikotelossa, joka sisältää 28, tablettia, tai perforoitu alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al, monipakkaus, joka sisältää 360 (4 pakkausta, joissa 90 x 1) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/729/003 (28 tablettia)
EU/1/11/729/004 (360 (4 x 90 x 1) tablettia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. marraskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 337,28 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sinivalkoiset soikeat kaksikerrostabletit, joihin on kaiverrettu valmistekoodi A4 ja yrityksen logo toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

Lisälääkkeenä

Onduarp on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan amlodipiinilla.

Korvaava hoito

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät aikuiset potilaat voivat käyttää näiden valmisteiden sijaan Onduarp-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Onduarp-tablettien suositeltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Suurin suositeltu Onduarp-annos on yksi 80 mg/10 mg -tabletti vuorokaudessa. Onduarp on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon.

Greippiä tai greippimehua ei suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen (ks. kohta 4.5)..

Lisälääkityksenä

Onduarp 80 mg/10 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Onduarp 40 mg/10 mg -tableteilla tai Onduarp 80 mg/5 mg -tableteilla .

Annoksen yksilöllistä titraamista valmisteiden vaikuttavilla aineilla (eli amlodipiinilla ja telmisartaanilla erikseen) suositellaan ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä. Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilas saa hoitona 10 mg amlodipiinia ja hänellä esiintyy jokin annosta rajoittava haittavaikutus, kuten turvotusta, potilas voi siirtyä käyttämään Onduarp 40 mg/5 mg -tabletteja kerran vuorokaudessa, jolloin amlodipiiniannos pienenee, mutta odotettavissa oleva antihypertensiivinen kokonaisvaste ei heikkene.

Korvaavana hoitona

Telmisartaania ja amlodipiinia erillisinä tabletteina käyttävät potilaat voivat ottaa näiden sijaan Onduarp-tabletteja, jotka sisältävät yhtä suuret annokset näitä samoja vaikuttavia aineita. kerran päivässä otettavassa tabletissa, jolloin esim. hoitomyöntyvyys paranee ja hoito on helpompi toteuttaa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Hyvin iäkkäiden potilaiden hoidosta on olemassa vähän tietoa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)

Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoitoa saavien potilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Tämän potilasryhmän Onduarp-hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini ja telmisartaani eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla (ks. myös kohta 4.4).

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Onduarp-tabletteja on annettava varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Telmisartaaniannos ei saa ylittää 40 mg:aa kerran päivässä (ks. kohta 4.4). Onduarp -tablettien käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Onduarp-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Onduarp voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Onduarp suositellaan ottamaan nesteen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinjohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Sappiteitä ahtauttavat sairaudet ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- Vaikea-asteinen hypotensio
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

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

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta. Sappiteitä aiheuttavia sairauksia tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman odotetaan olevan vähentynyt. Amlodipiinin, kuten muidenkin kalsiumin estäjien, puoliintumisaika on lisäksi pidentynyt, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, eikä annossuosituksia ole varmistettu.

Onduarp-tablettien käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidetaan Onduarp-tableteilla, seerumin kalium- ja kreatiinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Onduarp-tablettien antamisesta munuaisiirteeseen askettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta.

Telmisartaani ja amlodipiini eivät poistu elimistöstä dialyysin avulla.

Intravaskulaarinen hypovolemia

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan veritilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje esim. voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen telmisartaanihoidon aloittamista. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota Onduarp-hoidon yhteydessä, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes verenpaine on tasaantunut.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus

Telmisartaanin yhteiskäyttö aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estoon herkästi reagoivissa potilaissa on raportoitu alhaista verenpainetta, pyörtymistä, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaistoiminnassa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien), erityisesti kun käytetään muita tähän järjestelmään vaikuttavia lääkkeitä samanaikaisesti. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpausta (esim. annostelemalla telmisartaania yhdessä muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kanssa) ei suositella. Jos yhteiskäyttö katsotaan tarpeelliseksi, munuaisten toiminnan tiivistä seurantaa suositellaan.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, hyperatsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Epästabiili angina pectoris, akuutti sydäninfarkti

Onduarp-tablettien käytöstä epästabiilin angina pectoriksen hoitoon ja sydäninfarktin aikana tai kuukauden kuluessa sydäninfarktista ei ole tietoa.

Sydämen vajaatoiminta

Ei-iskeemistä NYHA III ja IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin useammin keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1).

Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla välttämätöntä tarpeen mukaan.

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemia voi johtaa kuolemaan, jos potilas on iäkäs, sairastaa munuaisten vajaatoimintaa, potilaalla on diabetes, häntä hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavilla lääkevalmisteilla ja/tai potilaalla on muita samanaikaisia tapahtumia.

Ennen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön harkitsemista on arvioitava hyöty-riskisuhde.

Hyperkalemian tärkeimpiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- käyttö yhdistelmänä yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen ja/tai kaliumlisän kanssa. Hyperkalemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteiden terapeuttisia luokkia ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin elimistön kuivumistila, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektioaudin seurauksena), solujen hajoaminen (esim. äkillinen raajaishemia, raskauden komplikaatio, laaja-alainen trauma).

Tähän ryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää Onduarp-tabletteja.

Muut

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia tämän yhdistelmävalmisteen kahden vaikuttavan aineosan välillä.

Yhdistelmään yleisesti liittyvät yhteisvaikutukset

Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Ottettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Onduarp-tablettien verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainelääkkeitä.

Verenpainetta mahdollisesti alentavat lääkeaineet

Seuraavien lääkevalmisteiden voidaan odottaa niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattavan voimistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös Onduarp-tablettien, hypotensiivisiä vaikutuksia: esim. baklofeeni, amifostiini, neuroleptit tai masennuslääkkeet. Alkoholilla saattaa lisäksi pahentaa ortostaattista hypotensiota.

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentava vaikutus vähenee.

Telmisartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät (ks. kohta 4.3)

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA) kaksoissalpaus

Telmisartaanin käyttö yhdessä aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) eikä tätä yhdistelmää suositella muillekaan potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, kuten telmisartaani, vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Litium

Angiotensiinikonvertaasin entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten telmisartaanin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä. Jos samanaikainen käyttö osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit)

Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II

-reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seurantaa on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Ramipriili

Telmisartaanin ja ramipriilin samanaikainen anto johti yhdessä tutkimuksessa ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄- ja C_{max}-arvojen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännpitoisuudessa (20 %).

Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin pitoisuus plasmassa suureni nuorilla potilailla 22 % CYP3A4-estäjän erytromysiinin samanaikaisen käytön yhteydessä ja iäkkäillä potilailla 50 % diltiatseemin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä varmasti. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, ritonaviirin) aiheuttamaa plasman amlodipiinipitoisuuden huomattavampaa suurenemista plasmassa kuin diltiatseemin käytön yhteydessä ei voida sulkea pois. Amlodipiinin ja CYP3A4-estäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tällaisiin yhteisvaikutuksiin liittyviä haittavaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu.

CYP3A4-induktorit

CYP3A4-induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoja. CYP3A4-induktoreiden (eli rifampisiinin, mäkikuisman) samanaikainen käyttö saattaa johtaa amlodipiinipitoisuuden pienenemiseen plasmassa.

Greippi ja greippimehu

Greippimehun (240 ml) juomiseen samanaikaisesti suun kautta otetun 10 mg:n amlodipiinikerta-annoksen kanssa ei liittynyt 20 terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä merkittäviä vaikutuksia amlodipiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Greippiä tai greippimehua ei silti suositella otettavaksi samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, koska amlodipiinin biologinen hyötyosuus saattaa suurentua joillain potilailla, mikä voi johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Simvastatiini

Toistuva amlodipiinin samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Siksi simvastatiinin annos saa olla enintään 20 mg päivässä amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Muut

Amlodipiinia on käytetty turvallisesti digoksiinin, varfariinin, atorvastatiinin, sildenafilin, mahan happoisuutta vähentävien lääkevalmisteiden (alumiinihydroksidin, magnesiumhydroksidin, simetikonin), simetidiinin, siklosporiinin, antibioottien ja suun kautta otettavien veren sokeripitoisuutta

alentavien lääkevalmisteiden kanssa. Kun amlodipiinia ja sildenafilia käytettiin yhdistelmänä, kummallakin lääkeaineella oli toisesta riippumaton, oma verenpainetta alentava vaikutus.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Onduarp-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Onduarp-valmisteella ei ole tehty lisääntymistoksisuutta selvittäviä eläinkokeita.

Telmisartaani

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

Telmisartaanilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

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

Amlodipiini

Pienestä määrästä amlodipiinille altistuneista raskauksista saadut tiedot viittaavat siihen, ettei amlodipiinillä tai muilla kalsiumreseptorien salpaajilla ole haitallisia vaikutuksia sikiön terveyteen. Synnytyksen pitkeytymisen riski saattaa kuitenkin olla olemassa.

Imetys

Koska ei ole tietoa telmisartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana, Onduarp-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa yhdistelmävalmisteesta tai sen sisältämistä yksittäisistä lääkeaineista ei ole saatavilla.

Erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia telmisartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä ei ole tehty.

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen. Samoin amlodipiinillä ei ole raportoitu olevan vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen.

Kalsiumkanavan salpaajien käytön yhteydessä on havaittu prekliinisissä ja *in vitro* -tutkimuksissa siittiöiden pään korjautuvia biokemiallisia muutoksia, jotka saattavat heikentää hedelmöittymistä. Tämän kliinistä merkitystä ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Onduarp-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että heillä saattaa esiintyä hoidon aikana haittavaikutuksina esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8). Ajamisessa ja koneiden käyttämisen yhteydessä suositellaan siksi noudattamaan varovaisuutta. Jos potilaalla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, hänen on vältettävä vaaraa mahdollisesti aiheuttavista toiminnoista, kuten ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus ja perifeerinen edeema. Vakavia pyörtymisiä voi esiintyä harvoin (harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta).

Onduarp-tablettien turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yli 3500 potilaalla, joista yli 2500 sai telmisartaania yhdistelmänä amlodipiinin kanssa.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen lista

Haittavaikutukset on luokiteltu alla olevassa taulukossa esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot			kystiitti
Psyykkiset häiriöt			masennus, ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	heitehuimaus	uneliaisuus, migreeni, päänsärky, parestesiat	pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, hypestesia, makuhäiriöt, vapina
Kuulo ja tasapainoelin		kiertohuimaus	
Sydän		bradykardia, sydämentykytys	
Verisuonisto		hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä	
Ruoansulatuselimistö		vatsakipu, ripuli, pahoinvointi	oksentelu, ienhyperplasia, dyspepsia, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos		ekutina	ekseema, eryteema, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelsärky, lihaskouristukset (jalkakrampit), lihassärky	selkäkipu, raajakipu (jalkakipu)
Munuaiset ja virtsatiet			nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat		erektiohäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	perifeerinen turvotus	voimattomuus, rintakipu, väsymys, turvotus	huonovointisuus
Tutkimukset		suurentunut maksaentsyymi- pitoisuus	suurentunut veren virtsahappopitoisuus

Lisätietoa kummastakin aineosasta erikseen

Valmisteen toisen vaikuttavan aineen (telmisartaanin tai amlodipiinin) käytön yhteydessä aiemmin raportoituja haattavaikutuksia saattaa esiintyä myös Onduarp-tablettien käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä.

Telmisartaani

Infektiot

- Melko harvinaiset: Ylähengitystieinfektiot, nielutulehdus ja sinuiitti mukaan lukien, virtsatieinfektio, kystiitti mukaan lukien
Harvinaiset: Sepsis, kuolemaan johtava sepsis mukaan lukien¹

Veri ja imukudos

- Melko harvinaiset: Anemia
Harvinaiset: Trombosytopenia, eosinofilia

Immuunijärjestelmä

- Harvinaiset: Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- Melko harvinaiset: Hyperkalemia
Harvinaiset: Hypoglykemia (diabeetikot)

Silmät

- Harvinaiset: Näköhäiriöt

Sydän

- Harvinaiset: Takykardia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

- Melko harvinaiset: Hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

- Melko harvinaiset: Ilmavaivat
Harvinaiset: Epämiellyttävä tunne mahassa

Maksa ja sappi

- Harvinaiset: Maksan toiminnan poikkeavuudet, maksasairaus²

Iho ja ihonalainen kudos

- Melko harvinaiset: Hyperhidroosi
Harvinaiset: Angioedeema (kuolemaan johtava), lääkeainehottuma, toksiset iho-oireet, urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos

- Harvinaiset: Jännekipu (jännetulehduksen kaltaiset oireet)

Munuaiset ja virtsatiet

- Melko harvinaiset: Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Harvinaiset: Influenssan kaltainen sairaus

Tutkimukset

Melko harvinaiset:	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
Harvinaiset:	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus

¹: tapahtuma voi olla sattumalöydös tai se voi johtua toistaiseksi tuntemattomasta mekanismista.

²: Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Amlodipiini

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset:	Leukosytopenia, trombositopenia
--------------------	---------------------------------

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset:	Yliherkkyys
--------------------	-------------

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin harvinaiset:	Hyperglykemia
--------------------	---------------

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset:	Mielialan vaihtelut
Harvinaiset:	Sekavuus

Hermosto

Hyvin harvinaiset:	Ekstrapyramidaalioireyhtymä
--------------------	-----------------------------

Silmät

Melko harvinaiset:	Näköhäiriöt
--------------------	-------------

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset:	Tiinautus
--------------------	-----------

Sydän

Hyvin harvinaiset:	Sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriöt, kammiotakykardia, eteisvärinä
--------------------	--

Verisuonisto

Hyvin harvinaiset:	Vaskuliitti
--------------------	-------------

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, nuha
--------------------	----------------------

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset:	Suolentoiminnan muutokset
Hyvin harvinaiset:	Haimatulehdus, gastriitti

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset:	Hepatiitti, ikterus, suurentunut maksaentsyymipitoisuus (viittaa lähinnä kolestaasiin)
--------------------	--

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset:	Hiustenlähtö, purppura, ihon värimuutos, hyperhidroosi
Hyvin harvinaiset:	Angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoherkkyys

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Virtsaamishäiriöt, tiheävirtsaus

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Kipu

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Painon nousu, painon lasku

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireiden ja löydösten odotetaan olevan korostuneiden farmakologisten vaikutusten kaltaisia. Telmisartaaniyliannoksen selkeimpiä ilmenemismuotoja odotetaan olevan hypotensio ja takykardia, myös bradykardiaa, heitehuimausta, suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu.

Amlodipiiniyliannos saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten voimakasta laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä myös sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Hoito

Potilasta on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Sekä telmisartaanin että amlodipiinin yliannostuksen hoidossa lääkehiilen anto voi olla hyödyllistä.

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, potilas on asetettava makuuasentoon raajat koholle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa. Elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Telmisartaani ja amlodipiini eivät poista elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II –reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaaja, ATC-koodi: C09DB04.

Onduarp-tabletteihin on yhdistetty kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden vaikutustapa täydentää toisiaan essentiaalista hypertensiota sairastavien potilaiden verenpaineen saamiseksi hallintaan: angiotensiini II -reseptorin salpaaja telmisartaani ja dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini.

Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään.

Kerran päivässä otettu Onduarp -tabletti alentaa verenpainetta tehokkaasti ja jatkuvasti koko 24 tunnin antovälin ajan.

Telmisartaani

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-reseptorityypin) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista salpaavaa vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu AT₁-

reseptoreihin selektiivisesti. Sitoutuminen on pitkäkestoista. Telmisartaanilla ei ole affiniteettia muihin reseptoreihin, myöskään AT₂-reseptoriin tai muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää aldosteronipitoisuutta plasmassa. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä eikä salpaa ionikanavia. Telmisartaani ei estä angiotensiinikonvertaasientsyymiä (kininaasi II:ta), joka on myös bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniinivälitteisten haittavaikutusten ei siksi odoteta voimistuvan.

Ihmisillä 80 mg:n telmisartaaniannos estää lähes täysin angiotensiini II:n aikaan saaman verenpaineen nousun. Estovaikutus säilyy 24 tunnin ajan ja on mitattavissa vielä 48 tunnin kuluttua.

Verenpainetta alentava vaikutus tulee vähitellen havaittavaksi 3 tunnin kuluessa ensimmäisen telmisartaaniannoksen ottamisen jälkeen. Verenpaineen aleneminen on yleensä suurimmillaan 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja säilyy pitkäkestoisen hoidon aikana.

Verenpainetta alentava vaikutus säilyy 24 tunnin ajan annoksen ottamisen jälkeen, myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin aikana, mikä on osoitettu ambulatorisen verenpainemittauksen avulla. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Telmisartaani alentaa hypertensiopotilaiden sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta syketaajuuteen. Sen diureettisten ja natriureettisten vaikutusten merkitystä verenpainetta alentavan vaikutuksen kannalta ei ole vielä selvitetty. Telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on verrattavissa muihin verenpainelääkkeiden ryhmiin kuuluvien valmisteisiin (mikä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen verenpaine palautuu vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle usean päivän mittaisen ajanjakson aikana, mutta verenpaineen äkillisestä pahenemisesta (rebound) ei ole näyttöä.

Kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi vähäisempää telmisartaania saaneilla potilailla angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneisiin verrattuna kliinisissä tutkimuksissa, joissa näitä kahta verenpainelääkettä verrattiin suoraan toisiinsa.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kalsiumkanavan salpaaja tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää kalsiumionien transmembraanista sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi liittyy suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja alentaa siten myös verenpainetta. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiiniin että muihin kuin dihydropyridiinin sitoutumispaikkoihin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileälihassoluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin.

Kerran päivässä tapahtuva anto alentaa hypertensiopotilaiden verenpainetta kliinisesti merkityksellisesti sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota. Kun verenpainepotilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, annettiin amlodipiinia terapeuttisina annoksina, munuaisten verisuonivastus väheni ja glomerulussuodatusnopeus ja munuaisten efektiivinen plasmavirtaus lisääntyivät, mutta tähän ei liittynyt suodatusfraktion tai proteinurian määrän muutoksia.

Amlodipiinilla ei ole todettu olevan haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin. Se sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaiden hoitoon.

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

NYHA II-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasituksen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta rasituksen siedolla, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattavissa olevaa kliinisen tilan heikkenemistä.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA III-IV luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistetyn riskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA III ja IV luokkien sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia kliinisiä oireita eikä objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna.

Telmisartaani/amlodipiini

8 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa 1461 lievää tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavalla potilaalla (istuen mitattu diastolinen verenpaine keskimäärin vähintään 95 mmHg, mutta enintään 119 mmHg) Onduarp-hoidon jokainen yhdistelmäannos alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän ja verenpaine saatiin useammin hallintaan verrattuna siihen, että valmisteeseen vaikuttavia aineita käytettiin monoterapiana.

Onduarp -tabletit alensivat systolista/diastolista verenpainetta suhteessa annokseen koko terapeutisella annosalueella, jolloin verenpaine aleni seuraavasti: -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). Potilaiden diastolinen verenpaine aleni alle 90 mmHg:aan seuraavasti: 71,6 % (40 mg/5 mg), 74,8 % (80 mg/5 mg), 82,1 % (40 mg/10 mg) ja 85,3 % (80 mg/10 mg). Arvot on vakioitu lähtötilanteen ja maan mukaan.

Verenpainetta alentava vaikutus oli pääosin havaittavissa 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. 1050 keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetautiä (diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg) sairastavien potilaiden alaryhmässä 32,7–51,8 % sai riittävän vasteen joko telmisartaani- tai amlodipiinimonoterapiaan. Systolisessa/diastolisessa verenpaineessa havaittu keskimuutos 5 mg amlodipiinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä (-22,2/-17,2 mmHg annoksella 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg annoksella 80 mg/5 mg) oli verrattavissa tai suurempi kuin 10 mg:n amlodipiiniannoksen yhteydessä (-21,0/-17,6 mmHg) ja sen yhteydessä turvotusta esiintyi huomattavasti harvemmin (1,4 %:lla annoksella 40 mg/5 mg, 0,5 %:lla annoksella 80 mg/5 mg, 17,6 %:lla annoksella 10 mg amlodipiinia).

562 potilaan alaryhmässä tehty automaattinen ambulatorinen verenpainemittaus (ABPM) vahvisti hoitopaikassa todetun systolisen ja diastolisen verenpaineen alenemisen, joka säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan.

Muissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa, rinnakkaisryhmillä toteutetuissa monikeskustutkimuksissa yhteensä 1097 lievää tai vaikeaa verenpainetta sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 5 mg:lla amlodipiinia, sai Onduarp-tabletteja (40 mg/5 mg tai 80 mg/5 mg) tai amlodipiinia yksinään (5 mg tai 10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen kumpikin yhdistelmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapian kumpaankin annokseen verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen

alentamisessa (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia), ja diastolinen verenpaine saatiin useammin hallintaan kuin monoterapian yhteydessä (56,7 %, 63,8 % annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg vs 42 %, 56,7 % annoksilla 5 mg ja 10 mg amlodipiinia). Turvotusta esiintyi merkittävästi vähemmän annoksilla 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg verrattuna 10 mg:n amlodipiiniannokseen (4,4 % verrattuna 24,9 %:iin).

Eräässä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa yhteensä 947 lievää tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 10 mg:lla amlodipiinia, sai Onduarp-tabletteja (40 mg/10 mg tai 80 mg/10 mg) tai pelkästään amlodipiinia (10 mg). 8 viikon hoidon jälkeen jokainen yhdistelmähoito oli tilastollisesti merkitsevästi parempi amlodipiinimonoterapiaan verrattuna systolisen ja diastolisen verenpaineen alentamisessa (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg annoksilla 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg vs -7,4/-6,5 mmHg annoksella 10 mg amlodipiinia) ja diastolinen verenpaine normalisoitui useammin monoterapiaan verrattuna (63,7 %, 66,5 % annoksilla 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg vs 51,1 % annoksella 10 mg amlodipiinia).

Kahdessa vastaavassa avoimessa pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa seuraavien 6 kuukauden aikana Onduarp-hoidon vaikutus säilyi koko tutkimuksen keston ajan. Lisäksi osoitettiin, ettei verenpaine ollut osalla potilaista riittävästi hallinnassa Onduarp-hoidolla annoksella 40 mg/10 mg, mutta verenpaine aleni edelleen suurentamalla Onduarp-hoidon annokseksi 80 mg/10 mg.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus Onduarp-hoidon yhteydessä oli kliinisen tutkimusohjelman aikana vähäinen, kun vain 12,7 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat perifeerinen edeema ja heitehuimaus, ks. myös kohta 4.6. Raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia valmisteiden vaikuttavien aineiden telmisartaanin ja amlodipiinin odotettavissa olevan turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia tai vaikeampiasteisia haittavaikutuksia ei havaittu. Turvotukseen liittyviä haittavaikutuksia (perifeeristä edeemaa, yleistynyttä edeemaa ja edeemaa) esiintyi yhdenmukaisesti vähemmän Onduarp-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna 10 mg amlodipiinia saaneisiin potilaisiin. Faktoriaalisen koasetelmän mukaisesti toteutetussa tutkimuksessa edeeman esiintyvyys oli 1,3 % Onduarp-annosten 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg yhteydessä, 8,8 % Onduarp-annosten 40 mg/10 mg ja 80 mg/10 mg yhteydessä ja 18,4 % 10 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä. Potilailla, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa 5 mg:n amlodipiiniannosten käytön yhteydessä, turvotusta esiintyi 4,4 %:lla annoksia 40 mg/5 mg ja 80 mg/5 mg saaneista ja 24,9 %:lla 10 mg:n amlodipiiniannoksia saaneista potilaista.

Onduarp-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Onduarp-valmistetta ei ole tutkittu muissa potilasjoukoissa kuin hypertensiopotilailla. Telmisartaania on tutkittu laajassa hoitotulosta selvittävässä tutkimuksessa 25 620 potilaalla, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski (ONTARGET). Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia angina pectorista, vasospastista angina pectorista ja angiografian avulla todettua sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Onduarp-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hypertension hoitoon (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdistelmävalmisteen farmakokinetiikka

Onduarp-valmisteen imeytymisnopeus ja -aste vastaavat erillisinä tabletteina annetun telmisartaanin ja amlodipiinin biologista hyötyosuutta.

Imeytyminen

Telmisartaani imeytyy nopeasti, mutta imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($AUC_{0-\infty}$) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) noin 19 %:iin (160 mg:n annos). Pitoisuus plasmassa on kolmen tunnin kuluttua annon jälkeen samankaltainen riippumatta siitä, onko telmisartaani otettu paastotilassa tai ruokailun yhteydessä.

Suun kautta terapeuttisina annoksina otettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan veressä 6–12 tunnin kuluessa annoksen ottamisen jälkeen. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja alfa-1-happamaan glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakautumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin noin 500 l.

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Hypertensiopotilailla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole osoitettu olevan farmakologista aktiivisuutta.

Amlodipiini metaboloituu laajasti (noin 90 %) maksassa aktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on >20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden (C_{max}) ja, vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Naisilla pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin miehillä, mutta tämä ei vaikuta oleellisesti tehoon.

Suun kautta otettu (ja laskimoon annettu) telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteisiin, lähinnä muuttumattomana yhdisteenä. Alle 1 % annoksesta erittyy kumulatiivisesti virtsan mukana. Plasman kokonaispuhdistuma (Cl_{int}) on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna verenvirtaukseen maksassa (noin 1 500 ml/min).

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika, noin 30–50 tuntia, on yhdenmukainen kerran päivässä tapahtuvan annon kanssa. Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7–8 päivän keskeytyksettömän annon jälkeen. Alkuperäisestä amlodipiinista 10 % ja amlodipiinin metaboliiteista 60 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Telmisartaanin AUC-arvon vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon heikkenemistä. Annosten ja plasmassa havaittavien pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. C_{max} ja vähäisemmässä määrin AUC suurenevät yli 40 mg:n annoksilla annoksesta riippumattomasti.

Amlodipiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin eroja, kun naisilla $C_{\max}$ -arvo oli noin 3 kertaa ja AUC-arvo noin 2 kertaa suurempi kuin miehillä.

Iäkkäät potilaat

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroja nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä.

Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman telmisartaanipitoisuuden havaittiin kaksinkertaistuneen. Dialyysihoitoa saavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin kuitenkin pienempiä pitoisuuksia plasmassa. Telmisartaani sitoutuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla lähes täydellisesti plasman proteiineihin eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, että telmisartaanin absoluuttinen hyötyosuus suureni lähes 100 %:iin. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla telmisartaanin eliminaation puoliintumisaika ei muutu. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska telmisartaanin ja amlodipiinin ei-kliiniset toksisuusprofiilit eivät ole päällekkäisiä, toksisuuden ei odoteta lisääntyvän yhdistelmäkäytössä. Tämä on varmistettu subkroonisessa (13 viikkoa kestäneessä) toksisuustutkimuksessa rotilla, joissa tutkittiin telmisartaani- ja amlodipiiniannoksia 3,2/0,8, 10/2,5 ja 40/10 mg/kg.

Tämän yhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineosien käytettävissä olevat prekliiniset tiedot esitetään seuraavassa.

Telmisartaani

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka saavat normotensiivisillä eläimillä aikaan kliinisiin hoitoannoksiin verrattavissa olevan altistuksen, aiheuttivat veren punasoluparametrien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä, munuaisten hemodynamiikan muutoksia (veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuuksien suurenemista) sekä suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Koirilla havaittiin munuaistiehyiden laajenemista ja atrofiaa. Rotilla ja koirilla havaittiin myös mahalaukun limakalvovaurioita (eroosiota, haavaumia tai tulehduksia). Nämä farmakologisesti välittyvät haittavaikutukset, jotka olivat tiedossa jo sekä angiotensiinikonvertaasin estäjillä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella, estyivät suun kautta annetulla fysiologisella keittosuolalisällä.

Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka ovat myös angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus, ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

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

In vitro -tutkimuksista ei tullut esiin näyttöä mutageenisuudesta tai oleellisesta klastogeenisesta aktiivisuudesta. Rotilla ja hiirillä ei todettu karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla suurilla annoksilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästyminen, synnytyksen vaikeutumista ja sikiön ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä. Suun kautta amlodipiinimaleaattia saaneiden rottien (urokset 64 päivää ja naaraat 14 päivää ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk elimistön pinta-alan [mg/m²] perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Briljanttisininen FCF (E133)
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Meglumiini
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K25
Esigelatinoitu tärkkelys
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al) kartonkikotelossa, joka sisältää 28tablettia, tai perforoitu alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkaus (PA/Al/PVC/Al), monipakkaus, joka sisältää 360 (4 pakkausta, joissa 90 x 1) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/729/005 (28 tablettia)
EU/1/11/729/006 (360 (4 x 90 x 1) tablettia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. marraskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei sovelleta.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO - 40 mg/5 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onduarp 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onduarp 40 mg/5 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

7 tabletin läpipainopakkaus -40 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO - 40 mg/10 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onduarp 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSILLA

Onduarp 40 mg/10 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

7 tabletin läpipainopakkaus - 40 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO - 80 mg/5 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onduarp 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSILLA

Onduarp 80 mg/5 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) KESKIMMÄINEN KARTONKIKOTELO – ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ - 80 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Osa monipakkausta, jossa neljä 90 x 1 tabletin pakkausta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onduarp 80 mg/5 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) ULOMMAINEN ETIKETTI – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT - 80 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus, joka koostuu neljästä 90 x 1 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSILLA

Onduarp 80 mg/5 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

7 tabletin läpipainopakkaus - 80 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

10 tabletin kerta-annosläpipainopakkaus - 80 mg/5 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO - 80 mg/10 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onduarp 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSILLA

Onduarp 80 mg/10 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN
90 X 1 TABLETTIA) KESKIMMÄINEN KARTONKIKOTELO – ILMAN BLUE BOX
-TEKSTEJÄ - 80 mg/10 mg**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Osa monipakkausta, jossa neljä 90 x 1 tabletin pakkausta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSILLA

Onduarp 80 mg/10 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

360 TABLETIN MONIPAKKAUKSEN (4 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 90 X 1 TABLETTIA) ULOMMAINEN ETIKETTI – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT - 80 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus, joka koostuu neljästä 90 x 1 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSILLA

Onduarp 80 mg/10 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

7 tabletin läpipainopakkaus - 80 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

10 tabletin kerta-annosläpipainopakkaus - 80 mg/10 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onduarp 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Onduarp 40 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan::

1. Mitä Onduarp on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onduarp-tabletteja
3. Miten Onduarp-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onduarp-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Onduarp on ja mihin sitä käytetään

Onduarp-tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja amlodipiiniä. Nämä molemmat lääkeaineet auttavat saamaan korkean verenpaineen hallintaan.

- Telmisartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine nousee. Telmisartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n vaikutuksia.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Amlodipiini estää kalsiumia siirtymästä verisuonten seinämiin, jolloin verisuonet eivät voi supistua.

Tämä tarkoittaa, että kumpikin näistä vaikuttavista aineista estää verisuonten supistumista. Tämän seurauksena verisuonten supistumista vähenee ja verenpaine alenee.

Onduarp-tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon

- aikuispotilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä amlodipiinihoidolla
- aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään telmisartaania ja amlodipiiniä erillisinä tabletteina ja jotka haluavat miehuummin ottaa samat lääkeannokset yhtenä tablettina hoidon helpottamiseksi.

Jos korkea verenpainetta ei hoideta, se voi vaurioittaa monien elinten verisuonia, mistä aiheutuu potilaalle vakavien seuraamusten, kuten sydänkohtauksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan, aivohalvauksen tai sokeutumisen, vaara. Korkea verenpaine ei tavallisesti aiheuta oireita ennen vaurioiden syntymistä. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onduarp-tabletteja

Älä ota Onduarp-tabletteja

- jos olet allerginen telmisartaanille tai amlodipiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen toisille dihydropyridiiniin ryhmään (yksi kalsiumkanavan salpaajien tyyppi) kuuluville lääkkeille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. Onduarp-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohdat Varoitukset ja varotoimet ja Raskaus).

- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä tai sappiteiden ahtautumista (ongelmia sapen virtauksessa maksasta ja sappirakosta)
- jos verenpaineesi on vaikea-asteisesti matala (sokki mukaan lukien)
- jos sydämesi minuuttitilavuus on matala vakavan sydänsairauden seurauksena.
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan Rasilez-valmisteella.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Onduarp-tablettien ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- munuaissairaus tai munuaisensiirto
- toisen tai kummankin munuaisen verisuonten ahtaus (munuaisvaltimon ahtaus)
- maksasairaus
- sydänvaivoja
- kohonnut aldosteronipitoisuus (mikä aiheuttaa nesteen ja suolan kertymistä elimistöön ja siihen liittyvää veren eri kivennäisaineiden epätasapainoa)
- matala verenpaine (hypotensio), jota esiintyy todennäköisesti silloin, jos elimistösi on kuivunut (liikaa nestettä on poistunut elimistöstä) tai sinulla on suolan puutos nesteenpoistolääkityksen (diureettihoidon), vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena
- kohonnut veren kaliumipitoisuus
- diabetes
- aortan ahtaus (aorttastenoosi)
- sydämeen liittyvää rintakipua myös levossa tai vähäisen rasituksen yhteydessä (epästabiili angina pectoris)
- sydänkohtaus neljän edeltävän viikon aikana.

Kerro lääkärille ennen Onduarp-valmisteen käyttöä:

- jos käytät Rasilez-valmistetta korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke
- jos käytät digoksiinia.

Jos joudut leikkaukseen tai sinut nukutetaan, kerro lääkärille, että käytät Onduarp-tabletteja.

Lapset ja nuoret

Onduarp-tabletteja ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Onduarp

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Lääkäri saattaa katsoa näiden muiden lääkkeiden annoksen muuttamisen tai jonkin muun varotoimen tarpeelliseksi. Joissakin tapauksissa sinun saattaa olla syytä lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee erityisesti seuraavassa lueteltujen lääkkeiden samanaikaista käyttöä Onduarp-tablettien kanssa:

- litiumia sisältävät lääkkeet tiettytyyppisen masennuksen hoitoon
- veren kaliumipitoisuutta mahdollisesti suurentavat lääkkeet, kuten kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit (tiettytyyppiset nesteenpoistolääkkeet)
- ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, reniinin estäjät
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (eli NSAID -lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini tai takrolimuusi) ja antibiootti trimetopriimi
- rifampisiini, mäkikuisma

- HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri) tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- erytromysiini (antibiootti)
- diltiatseemi (sydänlääke).
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke)
- Rasilez, korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke.
- digoksiini.

Onduarp-tablettien vaikutus voi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tavoin heikentyä, jos käytät tulehduskipulääkkeitä (ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä eli NSAID -lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia) tai kortikosteroideja.

Onduarp saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden tai verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. baklofeenin, amifostiinin, neuroleptien tai masennuslääkkeiden) verenpainetta alentavaa vaikutusta. Alkoholi saattaa lisäksi alentaa verenpainetta. Seisomaan nousemisen yhteydessä saattaa esiintyä huimausta.

Onduarp ruuan ja juoman kanssa

Katso kohta 3.

Greippiä ja greippimehua ei saa nauttia Onduarp-hoidon aikana. Greippi ja greippimehu saattavat nostaa joillain potilailla vaikuttavan-aineen amlodipiinin pitoisuuksia veressä ja siten Onduarp-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Onduarp-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääketta Onduarp-valmisteen sijasta. Onduarp-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Onduarp-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Osalla potilaista saattaa esiintyä haittavaikutuksena esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heitehuimausta tai kiertohuimausta (vertigo) korkean verenpaineen hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Onduarp sisältää sorbitolia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Onduarp-tabletteja otetaan

Ota tätä lääketta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Pyri ottamaan tabletti joka päivä samaan aikaan vuorokaudesta.

Poista Onduarp-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Voit ottaa Onduarp-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään veden tai muun alkoholittoman juoman kanssa

Jos maksasi ei toimi normaalisti, tavanomainen annos saa olla enintään yksi 40 mg/5 mg -tabletti tai yksi 40 mg/10 mg -tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Onduarp-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin, lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle tai Myrkytystietokeskukseen (Puh. 09-471 977). Verenpaineesi saattaa olla matala ja sydämensykeesi nopea. Hidasta sydämensykettä, heitehuimausta, munuaisten toiminnan heikkenemistä(munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) huomattavan matalaa verenpainetta, joka saattaa olla pitkäkestoista, mukaan lukien sokki ja kuolema, on myös raportoitu.

Jos unohdat ottaa Onduarp-tabletteja

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä normaali annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Onduarp-tablettien käyttämisen

On tärkeää, että otat Onduarp-tabletteja joka päivä, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet. Jos Onduarp-tablettien vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai liian heikko, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Sinun pitää ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on vakava infektio, koko elimistön tulehdusreaktio), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyntä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Onduarp-valmisteelta.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

Huimaus, nilkkojen turvotus (edeema).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Uneliaisuus, migreeni, päänsärky, käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen, pyörimisen tunne (vertigo), hidas sydämensyke, sydämentykytys (tietoisuus sydämensykkeestä), matala verenpaine (hypotensio), heitehuimaus seisomaan noustaessa (ortostaattinen hypotensio), punastelu, yskä, mahakipu, ripuli, pahoinvointi, kutina, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, erektiokyvyttömyys, heikkous, rintakipu, väsymys, turvotus, kohonnut maksaentsyymipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Virtsatieinfektio, alakuloisuus (masennus), ahdistuneisuuden tunne, unettomuus, pyörtyminen, hermovaurio käsissä tai jaloissa, heikentynyt tuntoherkkyys, makuaistin poikkeavuudet, vapina, oksentelu, ikenien suureneminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun kuivuminen, ekseema (ihosairaus), ihon punoitus, ihottuma, selkäkipu, jalkakipu, pakottava virtsaamistarve öisin, huonovointisuus, kohonnut veren virtsahappopitoisuus.

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt telmisartaanin tai amlodipiinin käytön yhteydessä ja niitä saattaa esiintyä myös Onduarp-tablettien käytön yhteydessä:

Telmisartaani

Telmisartaania yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden infektiot (esim. kurkkukipu, sivuontelotulehdus, nuhakuume), veren punasolujen puutos (anemia), korkea kaliumpitoisuus, hengenahdistus, vatsan turvotus, lisääntynyt hikoilu, munuaisvaurio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Tiettyjen veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allerginen reaktio (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), näön hämärtyminen, nopea sydämensyke, mahavaivat, poikkeava maksan toiminta*, nokkosihottuma (urtikaria), lääkeaineihottuma, jännetulehdus, ruuansulatuksen kaltainen sairaus (esimerkiksi lihassärky, yleinen huonovointisuus), vähentynyt hemoglobiini (veren valkuaisaine), suurentuneet veren kreatiniini- tai kreatiniinifosfokinaasipitoisuudet.

*Myyntiluvan saamisen jälkeen epänormaalia maksan toimintaa ja maksan toimintahäiriötä esiintyi useimmissa tapauksissa telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisesti tältä haittavaikutusta.

Amlodipiini

Amlodipiinia yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Mielialan vaihtelut, näön hämärtyminen, korvien soiminen, hengenahdistus, aivastelu/nenän vuotaminen, suolentoiminnan muutokset, hiustenlähtö, epätavallinen mustelmien muodostuminen ja verenvuoto (veren punasoluvaurio), ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, virtsaamisvaikeudet, tiheytynyt virtsaamistarve etenkin öisin, miesten rintojen suureneminen, kipu, painon nousu, painon lasku.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Sekavuus

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allergiset reaktiot (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), liiallinen verensokerimäärä, hallitsematonta nykimistä tai nytkähteleviä liikkeitä, sydänkohtaus, epäsäännöllinen sydämensyke, verisuonitulehdus, haimatulehdus, mahalaukun limakalvon tulehdus (gastriitti), maksatulehdus, ihon värin muuttuminen keltaiseksi (ikterus), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, johon liittyy keltaisuutta, ihon ja limakalvojen nopea turpoaminen (angioedeema), vaikeat ihoreaktiot, nokkosihottuma (urtikaria), vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), lisääntynyt ihon herkkyys auringonvalolle.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Onduarp-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Poista Onduarp-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Onduarp sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja amlodipiini. Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (besylaattina).
- Muut aineet ovat kolloidinen vedetön piidioksidi, brilaattisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, esigelatinoitu tärkkelys, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Onduarp 40 mg/5 mg -tabletit ovat sinivalkoisia soikeita kaksikerrostabletteja, joihin on kaiverrettu valmistekoodi A1 ja yrityksen logo toiselle puolelle.

Onduarp -tabletteja on saatavana kartonkikotelossa, jossa on 28 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa..

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tel: +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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Onduarp 40 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Onduarp on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onduarp-tabletteja
3. Miten Onduarp-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onduarp-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Onduarp on ja mihin sitä käytetään

Onduarp-tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja amlodipiiniä. Nämä molemmat lääkeaineet auttavat saamaan korkean verenpaineen hallintaan.

- Telmisartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine nousee. Telmisartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n vaikutuksia.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Amlodipiini estää kalsiumia siirtymästä verisuonten seinämiin, jolloin verisuonet eivät voi supistua.

Tämä tarkoittaa, että kumpikin näistä vaikuttavista aineista estää verisuonten supistumista. Tämän seurauksena verisuonten supistumista vähenee ja verenpaine alenee.

Onduarp-tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon

- aikuispotilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä amlodipiinihoidolla
- aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään telmisartaania ja amlodipiiniä erillisinä tabletteina ja jotka haluavat mieheummin ottaa samat lääkeannokset yhtenä tablettina hoidon helpottamiseksi.

Jos korkea verenpainetta ei hoideta, se voi vaurioittaa monien elinten verisuonia, mistä aiheutuu potilaalle vakavien seuraamusten, kuten sydänkohtauksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan, aivohalvauksen tai sokeutumisen, vaara. Korkea verenpaine ei tavallisesti aiheuta oireita ennen vaurioiden syntymistä. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onduarp-tabletteja

Älä ota Onduarp-tabletteja

- jos olet allerginen telmisartaanille tai amlodipiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen toisille dihydropyridiiniin ryhmään (yksi kalsiumkanavan salpaajien tyyppi) kuuluville lääkkeille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. Onduarp-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohdat Varoitukset ja varotoimet ja Raskaus).

- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä tai sappiteiden ahtautumista (ongelmia sapen virtauksessa maksasta ja sappirakosta)
- jos verenpaineesi on vaikea-asteisesti matala (sokki mukaan lukien)
- jos sydämesi minuuttitilavuus on matala vakavan sydänsairauden seurauksena
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan Rasilez-valmisteella.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Onduarp-tablettien ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- munuaissairaus tai munuaisensiirto
- toisen tai kummankin munuaisen verisuonten ahtaus (munuaisvaltimon ahtaus)
- maksasairaus
- sydänvaivoja
- kohonnut aldosteronipitoisuus (mikä aiheuttaa nesteen ja suolan kertymistä elimistöön ja siihen liittyvää veren eri kivennäisaineiden epätasapainoa)
- matala verenpaine (hypotensio), jota esiintyy todennäköisesti silloin, jos elimistösi on kuivunut (liikaa nestettä on poistunut elimistöstä) tai sinulla on suolan puutos nesteenpoistolääkityksen (diureettihoidon), vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena
- kohonnut veren kaliumpitoisuus
- diabetes
- aortan ahtaus (aorttastenoosi)
- sydämeen liittyvää rintakipua myös levossa tai vähäisen rasituksen yhteydessä (epästabiili angina pectoris)
- sydänkohtaus neljän edeltävän viikon aikana.

Kerro lääkärille ennen Onduarp-valmisteen käyttöä:

- jos käytät Rasilez-valmistetta korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke
- jos käytät digoksiinia.

Jos joudut leikkaukseen tai sinut nukutetaan, kerro lääkärille, että käytät Onduarp-tabletteja.

Lapset ja nuoret

Onduarp-tabletteja ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Onduarp

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Lääkäri saattaa katsoa näiden muiden lääkkeiden annoksen muuttamisen tai jonkin muun varotoimen tarpeelliseksi. Joissakin tapauksissa sinun saattaa olla syytä lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee erityisesti seuraavassa lueteltujen lääkkeiden samanaikaista käyttöä Onduarp-tablettien kanssa:

- litiumia sisältävät lääkkeet tiettytyyppisen masennuksen hoitoon
- veren kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavat lääkkeet, kuten kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit (tiettytyyppiset nesteenpoistolääkkeet)
- ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, reniinin estäjät
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (eli NSAID-lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini tai takrolimuusi) ja antibiootti trimetopriimi
- rifampisiini, mäkikuisma

- HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri) tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- erytromysiini (antibiootti)
- diltiatseemi (sydänlääke)
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke)
- Rasilez, korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke
- digoksiini.

Onduarp-tablettien vaikutus voi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tavoin heikentyä, jos käytät tulehduskipulääkkeitä (ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä eli NSAID-lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia) tai kortikosteroideja.

Onduarp saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden tai verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. baklofeenin, amifostiinin, neuroleptien tai masennuslääkkeiden) verenpainetta alentavaa vaikutusta. Alkoholi saattaa lisäksi alentaa verenpainetta. Seisomaan nousemisen yhteydessä saattaa esiintyä huimausta.

Onduarp ruuan ja juoman kanssa

Katso kohta 3

Greippiä ja greippimehua ei saa nauttia Onduarp-hoidon aikana. Greippi ja greippimehu saattavat nostaa joillain potilailla vaikuttavan-aineen amlodipiinin pitoisuuksia veressä ja siten Onduarp-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Onduarp-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääketta Onduarp-valmisteen sijasta. Onduarp-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Onduarp-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Osalla potilaista saattaa esiintyä haittavaikutuksena esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heitehuimausta tai kiertohuimausta (vertigo) korkean verenpaineen hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Onduarp sisältää sorbitolia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Onduarp-tabletteja otetaan

Ota tätä lääketta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteluanos on yksi tabletti vuorokaudessa. Pyri ottamaan tabletti joka päivä samaan aikaan vuorokaudesta.

Poista Onduarp-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Voit ottaa Onduarp-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään veden tai muun alkoholittoman juoman kanssa

Jos maksasi ei toimi normaalisti, tavanomainen annos saa olla enintään yksi 40 mg/5 mg -tabletti tai yksi 40 mg/10 mg -tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Onduarp-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin, i lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle tai Myrkytystietokeskukseen (Puh. 09-471 977). Verenpaineesi saattaa olla matala ja sydämensykeesi nopea. Hidasta sydämensykettä, heitehuimausta, munuaisten toiminnan heikkenemistä(munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) huomattavan matalaa verenpainetta, joka saattaa olla pitkäkestoista, mukaan lukien sokki ja kuolema, on myös raportoitu.

Jos unohdat ottaa Onduarp-tabletteja

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä normaali annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Onduarp-tablettien käyttämisen

On tärkeää, että otat Onduarp-tabletteja joka päivä, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet. Jos Onduarp-tablettien vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai liian heikko, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Sinun pitää ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on vakava infektio, koko elimistön tulehdusreaktio), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyntä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Onduarp-valmisteelta.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

Huimaus, nilkkojen turvotus (edeema).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Uneliaisuus, migreeni, päänsärky, käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen, pyörimisen tunne (vertigo), hidas sydämensyke, sydämentykytys (tietoisuus sydämensykkeestä), matala verenpaine (hypotensio), heitehuimaus seisomaan noustaessa (ortostaattinen hypotensio), punastelu, yskä, mahakipu, ripuli, pahoinvointi, kutina, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, erektiokyvyttömyys, heikkous, rintakipu, väsymys, turvotus, kohonnut maksaentsyymipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Virtsatieinfektio, alakuloisuus (masennus), ahdistuneisuuden tunne, unettomuus, pyörtäminen, hermovaurio käsissä tai jaloissa, heikentynyt tuntoherkkyys, makuaistin poikkeavuudet, vapina, oksentelu, ikenien suureneminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun kuivuminen, ekseema (ihosairaus), ihon punoitus, ihottuma, selkäkipu, jalkakipu, pakottava virtsaamistarve öisin, huonovointisuus, kohonnut veren virtsahappopitoisuus.

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt telmisartaanin tai amlodipiinin käytön yhteydessä ja niitä saattaa esiintyä myös Onduarp-tablettien käytön yhteydessä:

Telmisartaani

Telmisartaania yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden infektiot (esim. kurkkukipu, sivuontelotulehdus, nuhakuume), veren punasolujen puutos (anemia), korkea kaliumpitoisuus, hengenahdistus, vatsan turvotus, lisääntynyt hikoilu, munuaisvaurio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Tiettyjen veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allerginen reaktio (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), näön hämärtyminen, nopea sydämensyke, mahavaivat, poikkeava maksan toiminta*, nokkosihottuma (urtikaria), lääkeaineihottuma, jännetulehdus, ruuhsan kaltainen sairaus (esimerkiksi lihassärky, yleinen huonovointisuus), vähentynyt hemoglobiini (veren valkuaisaine), suurentuneet veren kreatiniini- tai kreatiniinifosfokinaasipitoisuudet.

*Myyntiluvan saamisen jälkeen epänormaalia maksan toimintaa ja maksan toimintahäiriötä esiintyi useimmissa tapauksissa telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisesti tältä haittavaikutusta.

Amlodipiini

Amlodipiinia yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Mielialan vaihtelut, näön hämärtyminen, korvien soiminen, hengenahdistus, aivastelu/nenän vuotaminen, suolentoiminnan muutokset, hiustenlähtö, epätavallinen mustelmien muodostuminen ja verenvuoto (veren punasoluvaurio), ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, virtsaamisvaikeudet, tihtynyt virtsaamistarve etenkin öisin, miesten rintojen suureneminen, kipu, painon nousu, painon lasku.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Sekavuus

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allergiset reaktiot (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), liiallinen verensokerimäärä, hallitsematonta nykimistä tai nytkähteleviä liikkeitä, sydänkohtaus, epäsäännöllinen sydämensyke, verisuonitulehdus, haimatulehdus, mahalaukun limakalvon tulehdus (gastriitti), maksatulehdus, ihon värin muuttuminen keltaiseksi (ikterus), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, johon liittyy keltaisuutta, ihon ja limakalvojen nopea turpoaminen (angioedeema), vaikeat ihoreaktiot, nokkosihottuma (urtikaria), vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), lisääntynyt ihon herkkyys auringonvalolle.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Onduarp-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Poista Onduarp-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Onduarp sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja amlodipiini. Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (besylaattina).
- Muut aineet ovat kolloidinen vedetön piidioksidi, briljantisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, esigelatinoitu tärkkelys, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Onduarp 40 mg/10 mg -tabletit ovat sinivalkoisia soikeita kaksikerrostabletteja, joihin on kaiverrettu valmistekoodi A2 ja yrityksen logo toiselle puolelle.

Onduarp -tabletteja on saatavana kartonkikotelossa, jossa on 28 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tel: +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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Onduarp 80 mg/5 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Onduarp on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onduarp-tabletteja
3. Miten Onduarp-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onduarp-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Onduarp on ja mihin sitä käytetään

Onduarp-tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja amlodipiiniä. Nämä molemmat lääkeaineet auttavat saamaan korkean verenpaineen hallintaan.

- Telmisartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine nousee. Telmisartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n vaikutuksia.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Amlodipiini estää kalsiumia siirtymästä verisuonten seinämiin, jolloin verisuonet eivät voi supistua.

Tämä tarkoittaa, että kumpikin näistä vaikuttavista aineista estää verisuonten supistumista. Tämän seurauksena verisuonten supistumista vähenee ja verenpaine alenee.

Onduarp-tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon

- aikuispotilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä amlodipiinihoidolla
- aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään telmisartaania ja amlodipiiniä erillisinä tabletteina ja jotka haluavat miehuummin ottaa samat lääkeannokset yhtenä tablettina hoidon helpottamiseksi.

Jos korkea verenpainetta ei hoideta, se voi vaurioittaa monien elinten verisuonia, mistä aiheutuu potilaalle vakavien seuraamusten, kuten sydänkohtauksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan, aivohalvauksen tai sokeutumisen, vaara. Korkea verenpaine ei tavallisesti aiheuta oireita ennen vaurioiden syntymistä. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onduarp-tabletteja

Älä ota Onduarp-tabletteja

- jos olet allerginen telmisartaanille tai amlodipiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen toisille dihydropyridiiniin ryhmään (yksi kalsiumkanavan salpaajien tyyppi) kuuluville lääkkeille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. Onduarp-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohdat Varoitukset ja varotoimet ja Raskaus).

- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä tai sappiteiden ahtautumista (ongelmia sapen virtauksessa maksasta ja sappirakosta)
- jos verenpaineesi on vaikea-asteisesti matala (sokki mukaan lukien)
- jos sydämesi minuuttitulavuus on matala vakavan sydänsairauden seurauksena
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan Rasilez-valmisteella.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Onduarp-tablettien ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- munuaissairaus tai munuaisensiirto
- toisen tai kummankin munuaisen verisuonten ahtaus (munuaisvaltimon ahtaus)
- maksasairaus
- sydänvaivoja
- kohonnut aldosteronipitoisuus (mikä aiheuttaa nesteen ja suolan kertymistä elimistöön ja siihen liittyvää veren eri kivennäisaineiden epätasapainoa)
- matala verenpaine (hypotensio), jota esiintyy todennäköisesti silloin, jos elimistösi on kuivunut (liikaa nestettä on poistunut elimistöstä) tai sinulla on suolan puutos nesteenpoistolääkityksen (diureettihoidon), vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena
- kohonnut veren kaliumpitoisuus
- diabetes
- aortan ahtaus (aorttastenoosi)
- sydämeen liittyvää rintakipua myös levossa tai vähäisen rasituksen yhteydessä (epästabiili angina pectoris)
- sydänkohtaus neljän edeltävän viikon aikana.

Kerro lääkärille ennen Onduarp-valmisteen käyttöä:

- jos käytät Rasilez-valmistetta korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke
- jos käytät digoksiinia.

Jos joudut leikkaukseen tai sinut nukutetaan, kerro lääkärille, että käytät Onduarp-tabletteja.

Lapset ja nuoret

Onduarp-tabletteja ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Onduarp

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Lääkäri saattaa katsoa näiden muiden lääkkeiden annoksen muuttamisen tai jonkin muun varotoimen tarpeelliseksi. Joissakin tapauksissa sinun saattaa olla syytä lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee erityisesti seuraavassa lueteltujen lääkkeiden samanaikaista käyttöä Onduarp-tablettien kanssa:

- litiumia sisältävät lääkkeet tiettytyyppisen masennuksen hoitoon
- veren kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavat lääkkeet, kuten kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit (tiettytyyppiset nesteenpoistolääkkeet)
- ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, reniinin estäjät
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (eli NSAID-lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini tai takrolimuusi) ja antibiootti trimetopriimi
- rifampisiini, mäkikuisma

- HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri) tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- erytromysiini (antibiootti)
- diltiatseemi (sydänlääke)
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke)
- Rasilez, korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke
- digoksiini.

Onduarp-tablettien vaikutus voi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tavoin heikentyä, jos käytät tulehduskipulääkkeitä (ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä eli NSAID -lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia) tai kortikosteroideja.

Onduarp saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden tai verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. baklofeenin, amifostiinin, neuroleptien tai masennuslääkkeiden) verenpainetta alentavaa vaikutusta. Alkoholi saattaa lisäksi alentaa verenpainetta. Seisomaan nousemisen yhteydessä saattaa esiintyä huimausta.

Onduarp ruuan ja juoman kanssa

Katso kohta 3

Greippiä ja greippimehua ei saa nauttia Onduarp-hoidon aikana. Greippi ja greippimehu saattavat nostaa joillain potilailla vaikuttavan-aineen amlodipiinin pitoisuuksia veressä ja siten Onduarp-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Onduarp-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Onduarp-valmisteen sijasta. Onduarp-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Onduarp-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Osalla potilaista saattaa esiintyä haittavaikutuksena esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heitehuimausta tai kiertohuimausta (vertigo) korkean verenpaineen hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Onduarp sisältää sorbitolia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Onduarp-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Pyri ottamaan tabletti joka päivä samaan aikaan vuorokaudesta.

Poista Onduarp-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Voit ottaa Onduarp-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään veden tai muun alkoholittoman juoman kanssa.

Jos maksasi ei toimi normaalisti, tavanomainen annos saa olla enintään yksi 40 mg/5 mg -tabletti tai yksi 40 mg/10 mg -tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Onduarp-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin, lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle tai Myrkytystietokeskukseen (Puh. 09-471 977). Verenpaineesi saattaa olla matala ja sydämensykeesi nopea. Hidasta sydämensykettä, heitehuimausta, munuaisten toiminnan heikkenemistä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) huomattavan matalaa verenpainetta, joka saattaa olla pitkäkestoista, mukaan lukien sokki ja kuolema, on myös raportoitu.

Jos unohdat ottaa Onduarp-tabletteja

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä normaali annos. **Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Onduarp-tablettien käyttämisen

On tärkeää, että otat Onduarp-tabletteja joka päivä, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet. Jos Onduarp-tablettien vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai liian heikko, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Sinun pitää ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on vakava infektio, koko elimistön tulehdusreaktio), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyneitä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Onduarp-valmisteelta.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

Huimaus, nilkkojen turvotus (edeema).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Uneliaisuus, migreeni, päänsärky, käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen, pyörimisen tunne (vertigo), hidas sydämensyke, sydämentykytykset (tietoisuus sydämensykkeestä), matala verenpaine

(hypotensio), heitehuimaus seisomaan noustaessa (ortostaattinen hypotensio), punastelu, yskä, mahakipu, ripuli, pahoinvointi, kutina, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, erektiokyvyttömyys, heikkous, rintakipu, väsymys, turvotus, kohonnut maksaentsyymipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Virtsatieinfektio, alakuloisuus (masennus), ahdistuneisuuden tunne, unettomuus, pyörtäminen, hermovaurio käsissä tai jaloissa, heikentynyt tuntoherkkyys, makuaistin poikkeavuudet, vapina, oksentelu, ikenien suureneminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun kuivuminen, ekseema (ihosairaus), ihon punoitus, ihottuma, selkäkipu, jalkakipu, pakottava virtsaamistarve öisin, huonovointisuus, kohonnut veren virtsahappopitoisuus.

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt telmisartaanin tai amlodipiinin käytön yhteydessä ja niitä saattaa esiintyä myös Onduarp-tablettien käytön yhteydessä:

Telmisartaani

Telmisartaania yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden infektiot (esim. kurkkukipu, sivuontelotulehdus, nuhakuume), veren punasolujen puutos (anemia), korkea kaliumpitoisuus, hengenahdistus, vatsan turvotus, lisääntynyt hikoilu, munuaisvaurio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Tiettyjen veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allerginen reaktio (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), näön hämärtyminen, nopea sydämensyke, mahavaivat, poikkeava maksan toiminta*, nokkosihottuma (urtikaria), lääkeaineihottuma, jännetulehdus, flunssan kaltainen sairaus (esimerkiksi lihassärky, yleinen huonovointisuus), vähentynyt hemoglobiini (veren valkuaisaine), suurentuneet veren kreatiniini- tai kreatiniinifosfokinaasipitoisuudet.

*Myyntiluvan saamisen jälkeen epänormaalia maksan toimintaa ja maksan toimintahäiriötä esiintyi useimmissa tapauksissa telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisemmin tätä haittavaikutusta.

Amlodipiini

Amlodipiinia yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia:

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Mielialan vaihtelut, näön hämärtyminen, korvien soiminen, hengenahdistus, aivastelu/nenän vuotaminen, suolentoiminnan muutokset, hiustenlähtö, epätavallinen mustelmien muodostuminen ja verenvuoto (veren punasoluvaurio), ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, virtsaamisvaikeudet, tihtynyt virtsaamistarve etenkin öisin, miesten rintojen suureneminen, kipu, painon nousu, painon lasku.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Sekavuus

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allergiset reaktiot (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), liiallinen verensokerimäärä, hallitsematonta nykimistä tai nytkähteleviä liikkeitä, sydänkohtaus, epäsäännöllinen sydämensyke, verisuonitulehdus, haimatulehdus, mahalaukun limakalvon tulehdus (gastriitti), maksatulehdus, ihon värin muuttuminen keltaiseksi (ikterus), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, johon liittyy keltaisuutta, ihon ja limakalvojen nopea turpoaminen (angioedeema), vaikeat ihoreaktiot, nokkosihottuma (urtikaria), vaikeat allergiset reaktiot,

joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), lisääntynyt ihon herkkyys auringonvalolle.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Onduarp-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Poista Onduarp-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Onduarp sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja amlodipiini. Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 5 mg amlodipiinia (besylaattina).
- Muut aineet ovat kolloidinen vedetön piidioksidi, briljanttisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, esigelatinoitu tärkkelys, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Onduarp 80 mg/5 mg -tabletit ovat sinivalkoisia soikeita kaksikerrostabletteja, joihin on kaiverrettu valmistekoodi A3 ja yrityksen logo toiselle puolelle.

Onduarp -tabletteja on saatavana kartonkikotelossa, jossa on 28 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksessa, sekä kartonkikotelossa, jossa on 360 (4 x 90 x 1) tablettia perforoiduissa alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tel: +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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Onduarp 80 mg/10 mg tabletit
telmisartaani/amlodipiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Onduarp on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onduarp-tabletteja
3. Miten Onduarp-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onduarp-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Onduarp on ja mihin sitä käytetään

Onduarp-tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, telmisartaania ja amlodipiiniä. Nämä molemmat lääkeaineet auttavat saamaan korkean verenpaineen hallintaan.

- Telmisartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka aiheuttaa verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine nousee. Telmisartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n vaikutuksia.
- Amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuun lääkeaineryhmään. Amlodipiini estää kalsiumia siirtymästä verisuonten seinämään, jolloin verisuonet eivät voi supistua.

Tämä tarkoittaa, että kumpikin näistä vaikuttavista aineista estää verisuonten supistumista. Tämän seurauksena verisuonten supistumistila vähenee ja verenpaine alenee.

Onduarp-tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon

- aikuispotilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä amlodipiinihoidolla
- aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään telmisartaania ja amlodipiiniä erillisinä tabletteina ja jotka haluavat mieluummin ottaa samat lääkeannokset yhtenä tablettina hoidon helpottamiseksi.

Jos korkeaa verenpainetta ei hoideta, se voi vaurioittaa monien elinten verisuonia, mistä aiheutuu potilaalle vakavien seuraamusten, kuten sydänkohtauksen, sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan, aivohalvauksen tai sokeutumisen, vaara. Korkea verenpaine ei tavallisesti aiheuta oireita ennen vaurioiden syntymistä. Tämän vuoksi on tärkeää mitata verenpaine säännöllisesti ja tarkistaa, onko se pysynyt normaalin rajoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onduarp-tabletteja

Älä ota Onduarp-tabletteja

- jos olet allerginen telmisartaanille tai amlodipiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen toisille dihydropyridiiniin ryhmään (yksi kalsiumkanavan salpaajien tyyppi) kuuluville lääkkeille
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. Onduarp-valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana – ks. kohdat Varoitukset ja varotoimet ja Raskaus).

- jos sinulla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä tai sappiteiden ahtautumista (ongelmia sapen virtauksessa maksasta ja sappirakosta)
- jos verenpaineesi on vaikea-asteisesti matala (sokki mukaan lukien)
- jos sydämesi minuuttitilavuus on matala vakavan sydänsairauden seurauksena
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan Rasilez-valmisteella.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Onduarp-tablettien ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista tiloista tai sairauksista:

- munuaissairaus tai munuaisensiirto
- toisen tai kummankin munuaisen verisuonten ahtauma (munuaisvaltimon ahtauma)
- maksasairaus
- sydänvaivoja
- kohonnut aldosteronipitoisuus (mikä aiheuttaa nesteen ja suolan kertymistä elimistöön ja siihen liittyvää veren eri kivennäisaineiden epätasapainoa)
- matala verenpaine (hypotensio), jota esiintyy todennäköisesti silloin, jos elimistösi on kuivunut (liikaa nestettä on poistunut elimistöstä) tai sinulla on suolan puutos nesteenpoistolääkityksen (diureettihoidon), vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena
- kohonnut veren kaliumpitoisuus
- diabetes
- aortan ahtauma (aorttastenoosi)
- sydämeen liittyvää rintakipua myös levossa tai vähäisen rasituksen yhteydessä (epästabiili angina pectoris)
- sydänkohtaus neljän edeltävän viikon aikana.

Kerro lääkärille ennen Onduarp-valmisteen käyttöä:

- jos käytät Rasilez-valmistetta, korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke
- jos käytät digoksiinia.

Jos joudut leikkaukseen tai sinut nukutetaan, kerro lääkärille, että käytät Onduarp-tabletteja.

Lapset ja nuoret

Onduarp-tabletteja ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Onduarp

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Lääkäri saattaa katsoa näiden muiden lääkkeiden annoksen muuttamisen tai jonkin muun varotoimen tarpeelliseksi. Joissakin tapauksissa sinun saattaa olla syytä lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee erityisesti seuraavassa lueteltujen lääkkeiden samanaikaista käyttöä Onduarp-tablettien kanssa:

- litiumia sisältävät lääkkeet tiettyntyyppisen masennuksen hoitoon
- veren kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavat lääkkeet, kuten kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit (tiettyntyyppiset nesteenpoistolääkkeet)
- ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, reniinin estäjät
- ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (eli NSAID -lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo tai ibuprofeeni), hepariini, immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini tai takrolimuusi) ja antibiootti trimetopriimi
- rifampisiini, mäkikuisma
- HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri) tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)

- erytromysiini (antibiootti)
- diltiatseemi (sydänlääke)
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke)
- Rasilez, korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke
- digoksiini.

Onduarp-tablettien vaikutus voi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tavoin heikentyä, jos käytät tulehduskipulääkkeitä (ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä eli NSAID -lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai ibuprofeenia) tai kortikosteroideja.

Onduarp saattaa voimistaa verenpainelääkkeiden tai verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. baklofeenin, amifostiinin, neuroleptien tai masennuslääkkeiden) verenpainetta alentavaa vaikutusta. Alkoholi saattaa lisäksi alentaa verenpainetta. Seisomaan nousemisen yhteydessä saattaa esiintyä huimausta.

Onduarp ruuan ja juoman kanssa

Katso kohta 3.

Greippiä ja greippimehua ei saa nauttia Onduarp-hoidon aikana. Greippi ja greippimehu saattavat nostaa joillain potilailla vaikuttavan-aineen amlodipiinin pitoisuuksia veressä ja siten Onduarp-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Onduarp-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Onduarp-valmisteen sijasta. Onduarp-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Onduarp-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Osalla potilaista saattaa esiintyä haittavaikutuksena esim. pyörtymistä, uneliaisuutta, heitehuimausta tai kiertohuimausta (vertigo) korkean verenpaineen hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Onduarp sisältää sorbitolia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Onduarp-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Pyri ottamaan tabletti joka päivä samaan aikaan vuorokaudesta.

Poista Onduarp-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Voit ottaa Onduarp-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit niellään veden tai muun alkoholittoman juoman kanssa.

Jos maksasi ei toimi normaalisti, tavanomainen annos saa olla enintään yksi 40 mg/5 mg -tabletti tai yksi 40 mg/10 mg -tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Onduarp-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkiin, lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle tai Myrkytystietokeskukseen (Puh. 09-471 977).. Verenpaineesi saattaa olla matala ja sydämensykeesi nopea. Hidasta sydämensykettä, heitehuimausta, munuaisten toiminnan heikkenemistä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) huomattavan matalaa verenpainetta, joka saattaa olla pitkäkestoista, mukaan lukien sokki ja kuolema, on myös raportoitu.

Jos unohdat ottaa Onduarp-tabletteja

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa sen jälkeen tavallomaiseen tapaan. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä normaali annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Onduarp-tablettien käyttämisen

On tärkeää, että otat Onduarp-tabletteja joka päivä, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet. Jos Onduarp-tablettien vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai liian heikko, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Sinun pitää ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

Sepsis (kutsutaan usein ”verenmyrkytykseksi”, on vakava infektio, koko elimistön tulehdusreaktio), ihon tai limakalvon nopea turpoaminen (angioedeema); nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta), mutta ne ovat erittäin vakavia. Potilaiden pitää lopettaa lääkkeen käyttö ja ottaa välittömästi lääkäriin yhteyttä. Jos näitä haittavaikutuksia ei hoideta, ne voivat olla kuolemaan johtavia. Sepsiksen lisääntyntä esiintymistiheyttä on havaittu vain telmisartaanilla, sitä ei voida kuitenkaan sulkea pois Onduarp-valmisteelta.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

Huimaus, nilkkojen turvotus (edeema).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Uneliaisuus, migreeni, päänsärky, käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen, pyörimisen tunne (vertigo), hidas sydämensyke, sydämentykytys (tietoisuus sydämensykkeestä), matala verenpaine (hypotensio), heitehuimaus seisomaan noustaessa (ortostaattinen hypotensio), punastelu, yskä, mahakipu, ripuli, pahoinvointi, kutina, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, erektiokyvyttömyys, heikkous, rintakipu, väsymys, turvotus, kohonnut maksaentsyymipitoisuus.

Harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Virtsatieinfektio, alakuloisuus (masennus), ahdistuneisuuden tunne, unettomuus, pyörtyminen, hermovaurio käsissä tai jaloissa, heikentynyt tuntoherkkyys, makuaistin poikkeavuudet, vapina, oksentelu, ikenien suureneminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, suun kuivuminen, ekseema (ihosairaus), ihon punoitus, ihottuma, selkäkipu, jalkakipu, pakottava virtsaamistarve öisin, huonovointisuus, kohonnut veren virtsahappopitoisuus.

Seuraavia haettavaikutuksia on esiintynyt telmisartaanin tai amlodipiinin käytön yhteydessä ja niitä saattaa esiintyä myös Onduarp-tablettien käytön yhteydessä:

Telmisartaani

Telmisartaania yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haettavaikutuksia:

Melko harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

Virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden infektiot (esim. kurkkukipu, sivuontelotulehdus, nuhakuume), veren punasolujen puutos (anemia), korkea kaliumpitoisuus, hengenahdistus, vatsan turvotus, lisääntynyt hikoilu, munuaisvaurio, äkillinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Tiettyjen veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allerginen reaktio (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), matalat veren sokeripitoisuudet (diabeetikot), näön hämärtyminen, nopea sydämensyke, mahavaivat, poikkeava maksan toiminta*, nokkosihottuma (urtikaria), lääkeaineihottuma, jännetulehdus, ruuansulatuskanavan sairaus (esimerkiksi lihassärky, yleinen huonovointisuus), vähentynyt hemoglobiini (veren valkuaisaine), suurentuneet veren kreatiniini- tai kreatiniinifosfokinaasipitoisuudet.

*Myyntiluvan saamisen jälkeen epänormaalia maksan toimintaa ja maksan toimintahäiriötä esiintyi useimmissa tapauksissa telmisartaania käyttäneillä japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat tulevat kokemaan todennäköisesti tätä haettavaikutusta.

Amlodipiini

Amlodipiinia yksinään käyttäneillä potilailla on raportoitu lisäksi seuraavia haettavaikutuksia:

Melko harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): Mielialan vaihtelut, näön hämärtyminen, korvien soiminen, hengenahdistus, aivastelu/nenän vuotaminen, suolentoiminnan muutokset, hiustenlähtö, epätavallinen mustelmien muodostuminen ja verenvuoto (veren punasoluvaurio), ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, virtsaamisvaikeudet, tihtynyt virtsaamistarve etenkin öisin, miesten rintojen suureneminen, kipu, painon nousu, painon lasku.

Harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

Sekavuus

Hyvin harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), vähäinen verihiutalemäärä (trombosytopenia), allergiset reaktiot (esim. ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, kasvojen turpoaminen tai matala verenpaine), liiallinen verensokerimäärä, hallitsematon nykimistä tai nytkähteleviä liikkeitä, sydänkohtaus, epäsäännöllinen sydämensyke, verisuonitulehdus, haimatulehdus, mahalaukun limakalvon tulehdus (gastriitti), maksatulehdus, ihon värin muuttuminen keltaiseksi (ikterus), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, johon liittyy keltaisuutta, ihon ja limakalvojen nopea turpoaminen (angioedeema), vaikeat ihoreaktiot, nokkosihottuma (urtikaria), vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy rakkuloita iholla ja limakalvoilla (kesivä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), lisääntynyt ihon herkkyys auringonvalolle.

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Onduarp-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Poista Onduarp-tabletti läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen tabletin ottamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Onduarp sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat telmisartaani ja amlodipiini. Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 10 mg amlodipiinia (besylaattina).
- Muut aineet ovat kolloidinen vedetön piidioksidi, briljanttisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, meglumiini, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, esigelatinoitu tärkkelys, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Onduarp 80 mg/10 mg -tabletit ovat sinivalkoisia soikeita kaksikerrostabletteja, joihin on kaiverrettu valmistekoodi A4 ja yrityksen logo toiselle puolelle.

Onduarp -tabletteja on saatavana kartonkikotelossa, jossa on 28 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa, sekä kartonkikotelossa, jossa on 360 (4 x 90 x 1) tablettia perforoiduissa alumiini/alumiinikerta-annosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tel: +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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa