

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 40 mg/5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna (*telmisartan*) un 5 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna bezilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:
katra tablete satur 168,64 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

Zila un balta ovālas formas divslāņu tablete ar iegravētu preparāta kodu "41" vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Papildterapija

Onduarp indicēts pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot amlodipīnu.

Aizstājterapija

Pieauguši pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Onduarp, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas vienā tabletē.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Onduarp tablešu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena Onduarp 80 mg/10 mg tablete dienā. Onduarp paredzēts ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama sakarā ar iespējamu biopieejamības paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas var palielināt asinsspiediena pazeminošo efektu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Papildterapija

Onduarp 40 mg/5 mg tabletes var lietot pacientiem, kam asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, lietojot tikai 5 mg amlodipīna.

Pirms terapijas nomaiņas uz fiksētas devas kombināciju ir ieteicama atsevišķu komponentu (telmisartāna un amlodipīna) individuālu devu titrēšana. Ja tas ir klīniski pieņemams, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētu kombināciju.

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kam rodas kādas devu ierobežojošas blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Onduarp 40 mg/5 mg vienreiz dienā, samazinot amlodipīna devu, bet nesamazinot kopējo paredzamo antihipertensīvo atbildes reakciju.

Aizstājterapija

Pacienti, kas lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā vienreiz dienā var lietot Onduarp tabletes, kas satur tādas pašas atsevišķo vielu devas vienā tabletē, piemēram, lai uzlabotu lietošanas ērtumu vai pacienta līdzestību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par ļoti veciem pacientiem pieejams maz informācijas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze pacientiem ar smagu nieru darbības mazspēju vai hemodialīzi ir ierobežota. Šādiem pacientiem, lietojot Onduarp, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu un telmisartānu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4 apakšpunktu).

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($G\dot{F}\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Onduarp jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienreiz dienā (skatīt 4.4 apakšpunktu). Onduarp ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Onduarp drošība un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Informācija nav pieejama.

Lietošanas veids

Onduarp var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Onduarp ieteicams lietot, uzdzerot šķidrumu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4 un 4.6 apakšpunktus).
- Žultsceļu nosprostošanās un smagi aknu darbības traucējumi.
- Šoks (arī kardiogēns šoks).
- Smaga hipotensija.
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($G\dot{F}\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 apakšpunktus).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanas turpināšana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3 un 4.6 apakšpunktus).

Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacienti ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss. Turklāt, tāpat kā lietojot citus kalcija antagonistus, amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un rekomendējamās devas nav noteiktas.

Tādēļ šiem pacientiem Onduarp jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieru artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Onduarp pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Onduarp lietošanu pacientiem, kam nesekmīga veikta nieru transplantācija.

Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Intravaskulāra hipovolēmija

Simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas, var rasties pacientiem, kuriem ir cirkulējošā šķidruma apjoma un/vai nātrija samazināšanās, piemēram, spēcīgas diurētiskās terapijas, samazināta sāls patēriņa uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna lietošanas. Ja, lietojot Onduarp, rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus un, ja nepieciešams, intravenozā infūzijā jāievada fizioloģiskais šķidrums. Ārstēšanu var turpināt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Divkārša renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nomācot renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ziņots par hipotensiju, ģīboni, hiperkaliēmiju un nieru darbības pārmaiņām (arī akūtu nieru mazspēju) jutīgiem cilvēkiem, īpaši, kombinējot šo sistēmu ietekmējošās zāles. Tādēļ divkārša renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde (piemēram, cita renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibitora pievienošana telmisartānam) nav ieteicama. Ir jānodrošina stingra nieru funkcijas darbības kontrole, ja vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama.

Citi stāvokļi, kas stimulē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacienti, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, arī nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar tādām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacienti ar primāru aldosteronismu parasti nereaģēs pret antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Nav datu, kas atbalstītu Onduarp lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

Sirds mazspēja

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV klases neišēmiskas etioloģijas sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, lietojot amlodipīnu, biežāk ziņots par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Cukura diabēta pacienti, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai antidiabētiskām zālēm

Šiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ šiem pacientiem būtu apsverama atbilstoša glikozes līmeņa asinīs monitorēšana; insulīna un antidiabētisko zāļu devas pielāgošana var būt nepieciešama.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, diabēta slimniekiem, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt vienlaikus renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošiem līdzekļiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, ACE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru stāvokļa pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu sāpju mīkšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Sorbīts

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti, kuriem ir reti sastopama iedzimta fruktozes nepanesība, nedrīkst lietot Onduarp.

Citi brīdinājumi

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos mijiedarbība starp abām šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām nav novērota.

Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaikus lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvas zāles

Onduarp asinsspiedienu pazeminošo ietekmi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaikus lietošana.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, arī Onduarp, hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēns, amifostīns, neiroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt alkohols var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski)

Antihipertensīvās ietekmes pavājināšanās.

Ar telmisartānu saistīta mijiedarbība

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

Dubulta renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav rekomendējama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši līdzekļi

Angiotenzīna II receptoru antagonisti, piemēram, telmisartāns, vājina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, trimaterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja indicēta vienlaikus lietošana dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs

Lietojot litija preparātus vienlaikus ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem, arī telmisartānu, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksitātes palielināšanos. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi uzraudzīt litija līmeni serumā.

Vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var vājināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem), angiotenzīna II receptoru antagonistu un zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, vienlaikus lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, arī akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados

vecākiem cilvēkiem. Pacienti jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaikus lietošana izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC₀₋₂₄ un C_{max} palielināšanos 2,5 reizes. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaikus lietošana, kam jāpievērš uzmanība

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi

CYP3A4 inhibitori

Lietojot vienlaikus ar CYP3A4 inhibitoru eritromicīnu jauniem pacientiem un ar diltiazēmu gados vecākiem pacientiem, amlodipīna koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 22% un 50%. Tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs) var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā diltiazems. Amlodipīns kopā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto piesardzīgi. Tomēr nav saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas būtu saistāmas ar šādu mijiedarbību.

CYP3A4 induktori

Nav pieejama informācija par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. Vienlaicīga CYP3A4 induktoru (t.i., rifampicīna, divšķautņu asinszāles) lietošana var izraisīt zemāku amlodipīna koncentrāciju plazmā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

240 ml greipfrūtu sulas lietošana vienlaicīgi ar 10 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amlodipīnu 20 veselīgiem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskās īpašības. Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana tomēr nav rekomendējama pacientiem, jo amlodipīna biopieejamība doziem var palielināties un līdz ar to var palielināties amlodipīna hipotensīvais efekts.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

Simvastatīns

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna devu un 80 mg simvastatīna lietošana paaugstināja simvastatīna iedarbību līdz pat 77%, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāsamazina simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

Citi līdzekļi

Amlodipīns ir droši lietots vienlaikus ar digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, pretskābes līdzekļiem (alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, ciklosporīnu, antibiotikām un perorālām hipoglikēmiskām zālēm. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, katrs līdzeklis neatkarīgi viens no otra darbojas hipotensīvi.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par Onduarp lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar Onduarp nav veikti.

Telmisartāns

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana pirmajā grūtniecības trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktus).

Telmisartāna pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc ACE inhibitoru iedarbība pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru antagonistu radīto risku, šai zāļu grupai var būt raksturīgs līdzīgs risks. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas ietekmē otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnījs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3 apakšpunktu). Ja angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbība bijusi no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu. Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras lietojušas angiotenzīna II receptoru antagonistus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktus).

Amlodipīns

Dati par nelielu skaitu šo zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību neliecina, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu raksturīga nelabvēlīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr pastāv ilgāku dzemdību risks.

Barošana ar krūti

Tā kā nav pieejama informācija par telmisartāna un/vai amlodipīna lietošanu barošanas ar krūti laikā, Onduarp lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvus ārstēšanas līdzekļus ar labāk noteiktām drošības īpašībām barošanas ar krūti periodā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaiņi.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu dati ar fiksētas devas kombināciju vai individuālām sastāvdaļām.

Telmisartānam un amlodipīnam atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti. Preklīniskajos telmisartāna pētījumos netika novērota ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību. Tāpat, netika novērota amlodipīna ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatoriem preklīniskos un *in vitro* pētījumos novērota atgriezeniskas bioķīmiskas pārmaiņas spermatozoīdu galviņā, kas var negatīvi ietekmēt apaugļošanos. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noteikta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Onduarp mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas šādas blakusparādības, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības datu apkopojums

Visbiežākās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Reti var rasties nopietns ģībonis (retāk kā 1 no 1000 pacientiem).

Onduarp drošību un panesamību novērtēja piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar vairāk kā 3500 pacientiem, vairāk kā 2500 pacientu saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Tabulārs blakusparādību apkopojums

Blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas			cistīts
Psihiskie traucējumi			depresija; trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis	miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija	ģībonis, perifēra neiropātija, hipoestēzija, garšas sajūtas traucējumi, trīce
Ausu un labirinta bojājumi		vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi		Bradikardija, sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		klepus	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		sāpes vēderā, caureja slikta dūša	vemšana smaganu hipertrofija, dispepsija, sausums mutē

Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze	ekzēma, eritēma, izsītumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija	sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		erektilā disfunkcija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	perifēra tūska	astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska	nespēks
Izmeklējumi		palielināts aknu enzīmu līmenis	palielināts urīnskābes līmenis asinīs

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķām sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī lietojot Onduarp, pat ja tās nav novērotas klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā.

Telmisartāns

Infekcijas un infestācijas

Retāk: Augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī čistīts
 Reti: Sepsē, arī ar letālu iznākumu¹

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: Anēmija
 Reti: Trombocitopēnija, eozinofīlija

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: Hiperkaliēmija
 Reti: Hipoglikēmija (diabēta pacientiem)

Acu bojājumi

Reti: Redzes traucējumi

Sirds funkcijas traucējumi

Reti: Tahikardija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: Elpas trūkums

Retāk:	Meteorisms
Reti:	Nepatīkama sajūta vēderā

Reti: Aknu darbības izmaiņas, aknu bojājums²

Retāk:	Hiperhidroze
Reti:	Angioneirotiska tūska (fatāla), zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi, nātrene

Reti: Cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)

Retāk: Nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja

Reti: Gripai līdzīga slimība

Retāk:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Reti:	Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis, samazināts hemoglobīna līmenis asinīs

²: visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

Ļoti reti: Leikocitopēnija, trombocitopēnija

Ļoti reti: Paaugstināta jutība

Ļoti reti: Hiperglikēmija

Retāk:	Garastāvokļa izmaiņas
Reti:	Apjukums

Ļoti reti: Ekstrapiramidāls sindroms

Retāk: Redzes traucējumi

Retāk: Tinnīts

Sirds funkcijas traucējumi

Ļoti reti: Miokarda infarkts, aritmija, ventrikulāra tahikardija, priekškambaru fibrillācija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: Vaskulīts

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: Elpas trūkums, rinīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: Izmaiņas resnās zarnas darbībā

Ļoti reti: Pankreatīts, gastrīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti: Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (pārsvarā saistīta ar holestāzi)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: Alopecija, apsārtums, ādas izbalēšana, hiperhidroze

Ļoti reti: Angioneirotiska tūska, *erythema multiforme*, nātrene, ekfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: Niktūrija, bieža urinēšana

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: Ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Sāpes

Izmeklējumi

Retāk: Svara pieaugums, svara samazinājums

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbilst pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Ārstēšana

Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no laika kopš zāļu ieņemšanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Aktivētā ogle var būt noderīgs ārstēšanas līdzeklis gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas gadījumā.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus ar paceltām kājām, ātri ievadot sāls un šķidruma aizstāj līdzekļus. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade. Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II antagonisti un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Onduarp sastāvā ir divas antihipertensīvās vielas ar komplementāru darbības mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru antagonists telmisartāns un dihidropiridīnu tipa kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra atsevišķa sastāvdaļa.

Lietojot Onduarp vienreiz dienā, asinsspiediens visā 24 stundu terapeitiskās devas darbības diapazonā pazeminās efektīvi un stabili.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (AT_1 tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT_1 receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT_1 receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT_1 receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT_2 un citiem mazāk aprakstītiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, tāpat nav zināms, kāda ietekme ir to iespējamai pārmērīgai stimulācijai ar angiotenzīnu II, kura līmeni palielina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns nenomāc cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nenomāc angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) – enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikardīna mediētas blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomāc angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Šī nomācošā ietekme saglabājas 24 stundas un ir izmērāma līdz 48 stundām ilgi.

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā ietekme kļūst redzama pakāpeniski 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme saglabājas stabila 24 stundas pēc devas ieņemšanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatoriski asinsspiediena mērījumi. To apstiprina arī minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas pastāvīgi ir virs 80% pēc 40 un 80 mg telmisartāna devu lietošanas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos. Redzama tendence, kas liecina par devas saistību ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā asinsspiediena (SAS) atjaunošanās brīdim. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu (DAS) nav viennozīmīgi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa ātrumu. Vēl jānosaka, kāda loma hipotensīvā iedarbībā ir zāļu diurētiskai un nātrijurētiskai ietekmei. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem (pierādīts klīniskos pētījumos, kuros telmisartāns salīdzināts ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lisinoprilu).

Pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas ar telmisartānu asinsspiediens vairāku dienu laikā pakāpeniski atjaunojas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas bez norādēm par atsietu hipertensiju.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas saņēma angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināti abi antihipertensīvie līdzekļi.

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un nomāc kalcija jonu transmembrānas ieplūdi sirds un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, kas izraisa perifērās asinsvadu pretestības mazināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir relatīvi selektīvs pret asinsvadiem ar izteiktāku ietekmi uz gludās muskulatūras šūnām nekā uz sirds muskuļu šūnām.

Pacientiem ar hipertensiju vienreiz dienā lietota deva nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus visā 24 stundu periodā. Lēnā darbības sākuma dēļ akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga ietekme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārā filtrācijas ātruma palielināšanos un efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainoties filtrācijas frakcijai vai proteinūrijai.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nelabvēlīgu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un tas ir piemērots pacientiem ar astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II—IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III – IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku sirds slimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību, salīdzinot ar placebo.

Telmisartāns/amlodipīns

8 nedēļu daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriāla plānojumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg), ārstēšana ar katru Onduarp kombinācijas devu izraisīja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un biežāk nodrošināja kontroli nekā atbilstošās monoterapijas sastāvdaļas.

Onduarp terapeitisko devu diapazonā konstatēja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) un $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos līdz <90 mmHg sasniedz attiecīgi 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacientu. Vērtības ir pielāgotas sākotnējam mērījumam un valstij.

Izteiktāko antihipertensīvo ietekmi sasniedza 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

1050 pacientu ar mērenu vai smagu hipertensiju (DAS ≥ 100 mmHg) apakšgrupā 32,7 – 51,8% uz monoterapiju ar telmisartānu vai amlodipīnu reaģēja pietiekami. Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturošu kombinētu terapiju ($-22,2/-17,2$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai

izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna ($-21,0/-17,6$ mmHg) un nozīmīgi retāk izraisīja tūsku (1,4%, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5%, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automātiska ambulatora asinsspiediena uzraudzība (*Automated ambulatory blood pressure monitoring*; ABPM), ko veica 562 pacientiem, apstiprināja klīnikā novērotos sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās rezultātus stabili visā 24 stundu lietošanas periodā.

Turpmākā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 5 mg amlodipīna, saņēma Onduarp (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām labāk nekā amlodipīna monoterapijas devas pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna) un arī diastoliskais asinsspiediens tika kontrolēts biežāk nekā lietojot attiecīgo monoterapiju (56,7%, 63,8%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42%, 56,7%, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūska radās nozīmīgi retāk nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4% salīdzinājumā ar 24,9%).

Citā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 10 mg amlodipīna, saņēma Onduarp (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām statistiski nozīmīgi labāk nekā amlodipīna monoterapija pazemināja diastolisko un sistolisko asinsspiedienu ($-11,1/-9,2$ mmHg, $-11,3/-9,3$ mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar $-7,4/-6,5$ mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un biežāk tika panākta diastoliskā asinsspiediena normalizēšanās nekā lietojot monoterapiju (63,7%, 66,5%, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojumos, kas veikti vēl 6 mēnešus, Onduarp ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt tika pierādīts, ka dažiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar Onduarp 40 mg/10 mg, palielinot Onduarp devu līdz 80 mg/10 mg, novēroja papildu asinsspiediena pazemināšanos.

Kopējā blakusparādību sastopamība, lietojot Onduarp klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7% pacientu ārstēšanas laikā radās blakusparādības. Biežākās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8 apakšpunktu. Ziņotās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošības īpašības. Jaunas vai smagākas blakusparādības nenovēroja. Ar tūsku saistītie traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma Onduarp, radās nozīmīgi retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas biežums bija 1,3%, lietojot Onduarp 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, 8,8%, lietojot Onduarp 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg un 18,4%, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuri stāvokli neizdevās kontrolēt ar 5 mg amlodipīna, tūskas biežums bija 4,4%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, un 24,9%, lietojot 10 mg amlodipīna.

Onduarp antihipertensīvā iedarbība bija līdzīga pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu, un pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu, kā arī neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Onduarp ir pētīts vienīgi hipertensijas ārstēšanai. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Onduarp visās pediatriskās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētas devas kombinācijas farmakokinētika

Onduarp uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot tos atsevišķu tablešu veidā.

Uzsūkšanās

Telmisartāna uzsūkšanās notiek ātri, lai gan daudzums, kas uzsūcas, ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50%. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem plazmas koncentrācija laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) ir robežās no aptuveni 6% (40 mg devai) līdz aptuveni 19% (160 mg devai). Trīs stundas pēc lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartāns tiek lietots tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6 – 12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64 – 80%. Uzturs neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns lielākoties ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Vidējais šķietamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{ds}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5% cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas, pamatsavienojumam konjugējoties ar glikuronīdu. Konjugātam farmakoloģiska aktivitāte nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90%) metabolizējas aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga eksponenciāla samazināšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem plazmas koncentrācija-laika līknes (AUC) palielinās neproporcionāli devai. Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu ieteicamā devā lietota telmisartāna uzkrāšanos. Koncentrācija plazmā sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, kas būtiski neietekmēja efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā izdalās ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izdalīšanās ar urīnu ir < 1% devas. Kopējais plazmas klīrenss ($Cl_{toDivos}$) ir augsts (aptuveni 1000 ml/min), salīdzinot ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 30 – 50 stundas, kas atbilst lietošanai vienreiz dienā. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc nepārtrauktas preparāta lietošanas 7 – 8 dienas. Desmit procenti oriģinālā amlodipīna un 60% amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka nelielais telmisartāna AUC samazinājums izraisīs terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un koncentrāciju plazmā nepastāv. C_{max} un mazākā mērā AUC, lietojot par 40 mg lielāku devu, palielinās neproporcionāli.

Amlodipīnam piemīt lineāra farmakokinētika.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediatriskai populācijai nav pieejami.

Dzimums

Novēroja atšķirīgu telmisartāna koncentrāciju plazmā, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāki nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika jaunākiem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Taču pacientiem ar nieru mazspēju, kam veic dialīzi, novēroja zemāku koncentrāciju plazmā. Telmisartāns pacientiem ar nieru mazspēju izteikti saistās ar plazmas proteīniem un to nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem konstatēta absolūtās telmisartāna biopieejamības palielināšanās par gandrīz 100%. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40 – 60%.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes īpašības nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. To iespējams apstiprināt subhroniskā (13 nedēļu) toksikoloģijas pētījumā ar žurkām, kurām pārbaudīja šādas telmisartāna un amlodipīna devas: 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Tālāk sniegti preklīniskie dati, kas pieejami šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām:

Telmisartāns

Preklīniskajos drošības pētījumos devas, kas rada klīniskai terapeitiskai iedarbībai līdzīgu iedarbību, samazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrits), nieru hemodinamikas pārmaiņas (palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa palielināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem novēroja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski noteiktās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas preklīniskos pētījumos gan angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, gan angiotenzīna II receptoru antagonistiem, varēja novērst, perorāli lietojot sāls papildterapiju.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīs pārmaiņas, arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotenzīna II receptoru antagonistiem raksturīga ietekme, šķiet, nav klīniski nozīmīga. Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, tomēr, pēc telmisartāna toksiskas devas lietošanas tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāka ķermeņa masa, aizkavēta acu atvēršanās un lielāka mirstība.

Nav pierādījumu par mutagēnisku un nozīmīgu klastogēnisku ietekmi *in vitro* pētījumos un par kancerogenitāti žurkām un pelēm.

Amlodipīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos žurkām, lietojot lielas devas, novēroja aizkavētu atnešanos, grūtas dzemdības un augļa un mazuļa dzīvildzes traucējumus. Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (tēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 10 reizes lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Briljantzilais FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Meglumīns
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Preželatinizēta ciete
Nātrijs hidroksīds
Sorbīts (E420)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma. Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 28 tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 24. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 40 mg/10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna (*telmisartan*) un 10 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna bezilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:
katra tablete satur 168,64 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

Zila un balta ovālas formas divslāņu tablete ar iegravētu preparāta kodu K2 vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Papildterapija

Onduarp indicēts pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot amlodipīnu.

Aizstājterapija

Pieauguši pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Onduarp, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas vienā tabletē.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Onduarp tablešu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena Onduarp 80 mg/10 mg tablete dienā. Onduarp paredzēts ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama sakarā ar iespējamu biopieejamības paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas var palielināt asinsspiediena pazeminošo efektu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Papildterapija

Onduarp 40 mg/10 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, lietojot tikai 10 mg amlodipīna.

Pirms terapijas nomaiņas uz fiksētas devas kombināciju ir ieteicama atsevišķu komponentu (telmisartāna un amlodipīna) individuālu devu titrēšana. Ja tas ir klīniski pieņemams, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētu kombināciju.

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kam rodas kādas devu ierobežojošas blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Onduarp 40 mg/5 mg vienreiz dienā, samazinot amlodipīna devu, bet nesamazinot kopējo paredzamo antihipertensīvo atbildes reakciju.

Aizstājterapija

Pacienti, kas lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā vienreiz dienā var lietot Onduarp tabletes, kas satur tādas pašas atsevišķo vielu devas vienā tabletē, piemēram, lai uzlabotu lietošanas ērtumu vai pacienta līdzestību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par ļoti veciem pacientiem pieejams maz informācijas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze pacientiem ar smagu nieru darbības mazspēju vai hemodialīzi ir ierobežota. Šādiem pacientiem, lietojot Onduarp, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu un telmisartānu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4 apakšpunktu).

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($G\dot{F}\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Onduarp jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienreiz dienā (skatīt 4.4 apakšpunktu). Onduarp ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Onduarp drošība un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Informācija nav pieejama.

Lietošanas veidi

Onduarp var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Onduarp ieteicams lietot, uzdzerot šķidrumu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4 un 4.6 apakšpunktu).
- Žultsceļu nosprostošanās un smagi aknu darbības traucējumi.
- Šoks (arī kardiogēns šoks).
- Smaga hipotensija.
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GF}\ddot{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 apakšpunktus).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanas turpināšana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3 un 4.6 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacientiem ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss. Turklāt, tāpat kā lietojot citus kalcija antagonistus, amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un rekomendējamās devas nav noteiktas.

Tādēļ šiem pacientiem Onduarp jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Onduarp pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Onduarp lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieru transplantācija.

Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Intravaskulāra hipovolēmija

Simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas, var rasties pacientiem, kuriem ir cirkulējošā šķidruma apjoma un/vai nātrija samazināšanās, piemēram, spēcīgas diurētiskās terapijas, samazināta sāls patēriņa uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna lietošanas. Ja, lietojot Onduarp, rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus un, ja nepieciešams, intravenozā infūzija jāievada fizioloģiskais šķīdums. Ārstēšanu var turpināt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Divkārša renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GF}\ddot{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nomācot renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ziņots par hipotensiju, ģīboni, hiperkaliēmiju un nieru darbības pārmaiņām (arī akūtu nieru mazspēju) jutīgiem cilvēkiem, īpaši, kombinējot šo sistēmu ietekmējošās zāles. Tādēļ divkārša renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde (piemēram, cita renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibitora pievienošana telmisartānam) nav ieteicama. Ir jānodrošina stingra nieru funkcijas darbības kontrole, ja vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama.

Citi stāvokļi, kas stimulē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kam asinsspada tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, arī nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar tādām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacienti ar primāru aldosteronismu parasti nereaģēs pret antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Nav datu, kas atbalstītu Onduarp lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

Sirds mazspēja

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV klases neišēmiskas etioloģijas sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, lietojot amlodipīnu, biežāk ziņots par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Cukura diabēta pacienti, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai antidiabētiskām zālēm

Šiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ šiem pacientiem būtu apsverama atbilstoša glikozes līmeņa asinīs monitorēšana; insulīna un antidiabētisko zāļu devas pielāgošana var būt nepieciešama.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, diabēta slimniekiem, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt vienlaikus renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošiem līdzekļiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru stāvokļa pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Sorbīts

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti, kuriem ir reti sastopama iedzimta fruktozes nepanesība, nedrīkst lietot Onduarp.

Citi brīdinājumi

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos mijiedarbība starp abām šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām nav novērota.

Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaikus lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvas zāles

Onduarp asinsspiedienu pazeminošo ietekmi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaikus lietošana.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, arī Onduarp, hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēns, amifostīns, neiroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt alkohols var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski)

Antihipertensīvās ietekmes pavājināšanās.

Ar telmisartānu saistīta mijiedarbība

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

Dubulta renīna-angiotenzīna aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($G\dot{F}\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav rekomendējama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši līdzekļi

Angiotenzīna II receptoru antagonisti, piemēram, telmisartāns, vājina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, trimaterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja indicēta vienlaikus lietošana dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs

Lietojoš lietotājam jālieto preparātus vienlaikus ar angiotenzīna konvertējošo enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonisti, arī telmisartānu, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksicitātes palielināšanos. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi uzraudzīt litija līmeni serumā.

Vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var vājināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem), angiotenzīna II receptoru antagonistu un zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, vienlaikus lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, arī akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaikus lietošana izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC_{0-24} un C_{max} palielināšanos 2,5 reizes. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaikus lietošana, kam jāpievērš uzmanība

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi

CYP3A4 inhibitori

Lietojot vienlaikus ar CYP3A4 inhibitoru eritromicīnu jauniem pacientiem un ar diltiazēmu gados vecākiem pacientiem, amlodipīna koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 22% un 50%. Tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs) var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā diltiazems. Amlodipīns kopā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto piesardzīgi. Tomēr nav saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas būtu saistāmas ar šādu mijiedarbību.

CYP3A4 induktori

Nav pieejama informācija par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. Vienlaicīga CYP3A4 induktoru (t.i., rifampicīna, divšķautņu asinszāles) lietošana var izraisīt zemāku amlodipīna koncentrāciju plazmā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

240 ml greipfrūtu sulas lietošana vienlaicīgi ar 10 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amlodipīnu 20 veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskās īpašības. Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana tomēr nav rekomendējama pacientiem, jo amlodipīna biopieejamība dažiem var palielināties un līdz ar to var palielināties amlodipīna hipotensīvais efekts.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

Simvastatīns

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna devu un 80 mg simvastatīna lietošana paaugstināja simvastatīna iedarbību līdz pat 77%, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāsamazina simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

Citi līdzekļi

Amlodipīns ir droši lietots vienlaikus ar digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, pretskābes līdzekļiem (alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, ciklosporīnu, antibiotikām un perorālām hipoglikēmiskām zālēm. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, katrs līdzeklis neatkarīgi viens no otra darbojas hipotensīvi.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par Onduarp lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar Onduarp nav veikti.

Telmisartāns

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana pirmajā grūtniecības trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Telmisartāna pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbība pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru antagonistu radīto risku, šai zāļu grupai var būt raksturīgs līdzīgs risks. Ņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana tiek uzskatīta par neizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas ietekme otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3 apakšpunktu). Ja angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbība bijusi no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu.

Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras lietojušas angiotenzīna II receptoru antagonistus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

Amlodipīns

Dati par nelielu skaitu šo zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību neliecina, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu raksturīga nelabvēlīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr pastāv ilgāku dzemdību risks.

Barošana ar krūti

Tā kā nav pieejama informācija par telmisartāna un/vai amlodipīna lietošanu barošanas ar krūti laikā, Onduarp lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvus ārstēšanas līdzekļus ar labāk noteiktām drošības īpašībām barošanas ar krūti periodā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaiņi.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu dati ar fiksētas devas kombināciju vai individuālām sastāvdaļām.

Telmisartānam un amlodipīnam atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti. Preklīniskajos telmisartāna pētījumos netika novērota ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību. Tāpat, netika novērota amlodipīna ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatoriem preklīniskos un *in vitro* pētījumos novērota atgriezeniskas bioķīmiskas pārmaiņas spermatozoīdu galviņā, kas var negatīvi ietekmēt apaugļošanos. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noteikta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Onduarp mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas šādas blakusparādības, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

SDrošības datu apkopojums

Visbiežākās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Reti vai retāk sastopams ģībonis (retāk kā 1 no 1000 pacientiem).

Onduarp drošību un panesamību novērtēja piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar vairāk kā 3500 pacientiem, vairāk kā 2500 pacientu saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Tabulārs blakusparādību apkopojums

Blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) nav minēti (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas			cistīts
Psihiskie traucējumi			depresija; trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis	miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija	ģībonis, perifēra neiropātija, hipoestēzija, garšas sajūtas traucējumi, trīce
Ausu un labirinta bojājumi		vertigo	

Sirds funkcijas traucējumi		Bradikardija, sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas daļas slimības		klepus	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		sāpes vēderā, caureja, slikta dūša	vemšana, smaganu hipertrofija, dispepsija, sausums mutē
Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze	ekzēma, eritēma, izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija	sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		erektīlā disfunkcija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	perifēra tūska	astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska	nespēks
Izmeklējumi		palielināts aknu enzīmu līmenis	palielināts urīnskābes līmenis asinīs

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķajām sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī lietojot Onduarp, pat ja tās nav novērotas klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā.

Telmisartāns

Infekcijas un infestācijas

Retāk: Augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts
Reti: Seps, arī ar letālu iznākumu¹

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: Anēmija
Reti: Trombocitopēnija, eozinofīlija

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk:	Hiperkaliēmija
Reti:	Hipoglikēmija (diabēta pacientiem)

Acu bojājumi

Reti:	Redzes traucējumi
-------	-------------------

Sirds funkcijas traucējumi

Reti:	Tahikardija
-------	-------------

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk:	Elpas trūkums
--------	---------------

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk:	Meteorisms
Reti:	Nepatīkama sajūta vēderā

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti:	Aknu darbības izmaiņas, aknu bojājums ¹
-------	--

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk:	Hiperhidroze
Reti:	Angioneirotiska tūska (fatāla), ādu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi, nātrene

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti:	Cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)
-------	--

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk:	Nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja
--------	--

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reti:	Gripai līdzīga slimība
-------	------------------------

Izmeklējumi

Retāk:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Reti:	Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis, samazināts hemoglobīna līmenis asinīs

¹: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu

²: visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

Amlodipīns

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti:	Leikocitopēnija, trombocitopēnija
------------	-----------------------------------

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti:	Paaugstināta jutība
------------	---------------------

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti reti: Hiperglikēmija

Psihiskie traucējumi

Retāk: Garastāvokļa izmaiņas

Reti: Apjukums

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: Ekstrapiramidāls sindroms

Acu bojājumi

Retāk: Redzes traucējumi

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: Tinnīts

Sirds funkcijas traucējumi

Ļoti reti: Miokarda infarkts, aritmija, ventrikulāra tahikardija, priekškambaru fibrillācija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: Vaskulīts

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: Elpas trūkums, rinīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: Izmaiņas resnās zarnas darbībā

Ļoti reti: Pankreatīts, gastrīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti: Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (pārsvarā saistīta ar holestāzi)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: Alopecija, apsārtums, ādas izbalēšana, hiperhidroze

Ļoti reti: Angioneirotiska tūska, *erythema multiforme*, nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: Niktūrija, bieža urinēšana

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: Ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Sāpes

Izmeklējumi

Retāk: Svara pieaugums, svara samazinājums

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbildīs pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Ārstēšana

Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no laika kopš zāļu ieņemšanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Aktivētā ogle var būt noderīgs ārstēšanas līdzeklis gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas gadījumā.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus ar paceltām kājām, ātri ievadot sāls un šķidruma aizstāj līdzekļus. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade. Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II antagonisti un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Onduarp sastāvā ir divas antihipertensīvās vielas ar komplementāru darbības mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru antagonists telmisartāns un dihidropiridīnu tipa kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra atsevišķa sastāvdaļa.

Lietojot Onduarp vienreiz dienā, asinsspiediens visā 24 stundu terapeitiskās devas darbības diapazonā pazeminās efektīvi un stabili.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (AT_1 tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT_1 receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT_1 receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT_1 receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT_2 un citiem mazāk aprakstītiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, tāpat nav zināms, kāda ietekme ir to iespējamai pārmērīgai stimulācijai ar angiotenzīnu II, kura līmeni palielina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns nedomā cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nedomā angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) – enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikardīna mediētas blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomāc angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Šī nomācošā ietekme saglabājas 24 stundas un ir izmērāma līdz 48 stundām ilgi.

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā ietekme kļūst redzama pakāpeniski 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme saglabājas stabila 24 stundas pēc devas ieņemšanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatoriski asinsspiediena mērījumi. To apstiprina arī minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas pastāvīgi ir virs 80% pēc 40 un 80 mg telmisartāna devu lietošanas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos. Redzama tendence, kas liecina par devas saistību ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā asinsspiediena (SAS) atjaunošanās brīdim. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu (DAS) nav viennozīmīgi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa ātrumu. Vēl jānosaka, kāda loma hipotensīvā iedarbībā ir zāļu diurētiskai un nātrijurētiskai ietekmei. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem (pierādīts klīniskos pētījumos, kuros telmisartāns salīdzināts ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lisinoprilu).

Pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas ar telmisartānu asinsspiediens vairāku dienu laikā pakāpeniski atjaunojas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas bez norādēm par atsītienu hipertensiju.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas saņēma angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināti abi antihipertensīvie līdzekļi.

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitora (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un nomāc kalcija jonu transmembrānas ieplūdi sirds un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, kas izraisa perifērās asinsvadu pretestības mazināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir relatīvi selektīvs pret asinsvadiem ar izteiktāku ietekmi uz gludās muskulatūras šūnām nekā uz sirds muskuļu šūnām.

Pacientiem ar hipertensiju vienreiz dienā lietota deva nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus visā 24-stundu periodā. Lēnā darbības sākuma dēļ akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga ietekme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārā filtrācijas ātruma palielināšanos un efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainoties filtrācijas frakcijai vai proteinūrijai.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nelabvēlīgu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un tas ir piemērots pacientiem ar astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II—IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III – IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku pamatslimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību, salīdzinot ar placebo.

Telmisartāns/amlodipīns

8 nedēļu daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriālā plānojumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg), ārstēšana ar katru Onduarp kombinācijas devu izraisīja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un biežāk nodrošināja kontroli nekā atbilstošās monoterapijas sastāvdaļas.

Onduarp terapeitisko devu diapazonā konstatēja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) un $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos līdz <90 mmHg sasniedz attiecīgi 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacientu. Vērtības ir pielāgotas sākotnējam mērījumam un valstij.

Izteiktāko antihipertensīvo ietekmi sasniedza 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

1050 pacientu ar mērenu vai smagu hipertensiju (DAS ≥ 100 mmHg) apakšgrupā 32,7 – 51,8% uz monoterapiju ar telmisartānu vai amlodipīnu reaģēja pietiekami. Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturošu kombinētu terapiju ($-22,2/-17,2$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna ($-21,0/-17,6$ mmHg) un nozīmīgi retāk izraisīja tūsku (1,4%, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5%, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automātiska ambulatora asinsspiediena uzraudzība (*Automated ambulatory blood pressure monitoring*; ABPM), ko veica 562 pacientiem, apstiprināja klīnikā novērotos sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās rezultātus stabili visā 24 stundu ietekmes periodā.

Turpmākā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 5 mg amlodipīna, saņēma Onduarp (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām labāk nekā amlodipīna monoterapijas devas pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna) un arī diastoliskā asinsspiediens tika kontrolēts biežāk nekā lietojot attiecīgo monoterapiju (56,7%, 63,8%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42%, 56,7%, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūska radās nozīmīgi retāk nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4% salīdzinājumā ar 24,9%).

Citā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 10 mg amlodipīna, saņēma Onduarp (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām statistiski nozīmīgi labāk nekā amlodipīna monoterapija pazemināja diastolisko un sistolisko asinsspiedienu ($-11,1/-9,2$ mmHg, $-11,3/-9,3$ mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar $-7,4/-6,5$ mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un biežāk tika panākta diastoliskā asinsspiediena normalizēšanās nekā lietojot monoterapiju (63,7%, 66,5%, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojumos, kas veikti vēl 6 mēnešus, Onduarp ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt tika pierādīts, ka dažiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar Onduarp 40 mg/10 mg, palielinot Onduarp devu līdz 80 mg/10 mg, novēroja papildu asinsspiediena pazemināšanos.

Kopējā blakusparādību sastopamība, lietojot Onduarp klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7% pacientu ārstēšanas laikā radās blakusparādības. Biežākās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8 apakšpunktu. Ziņotās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošības īpašības. Jaunas vai smagākas blakusparādības nenovēroja. Ar tūsku saistītie traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma Onduarp, radās nozīmīgi retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas biežums bija 1,3%, lietojot Onduarp 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, 8,8%, lietojot Onduarp 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg un 18,4%, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuri stāvokli neizdevās kontrolēt ar 5 mg amlodipīna, tūskas biežums bija 4,4%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, un 24,9%, lietojot 10 mg amlodipīna.

Onduarp antihipertensīvā iedarbība bija līdzīga pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu, un pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu, kā arī neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Onduarp ir pētīts vienīgi hipertensijas ārstēšanai. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Onduarp visās pediatriskās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētas devas kombinācijas farmakokinētika

Onduarp uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot tos atsevišķu tablešu veidā.

Uzsūkšanās

Telmisartāna uzsūkšanās notiek ātri, lai gan daudzums, kas uzsūcas, ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50%. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem plazmas koncentrācija laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) ir robežās no aptuveni 6% (40 mg devai) līdz aptuveni 19% (160 mg devai). Trīs stundas pēc lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartāns tiek lietots tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

Pēc terapeitisku devu iekšējās lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6 – 12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64 – 80%. Uzturs neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns lielākoties ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Vidējais šķīstamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{dss}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5% cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas, pamatsavienojumam konjugējoties ar glikuronīdu. Konjugātam farmakoloģiska aktivitāte nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90%) metabolizējas aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga bieksponenciāla samazināšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinās neproporcionāli devai. Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu ieteicamā devā lietota telmisartāna uzkrāšanos. Koncentrācija plazmā sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, kas būtiski neietekmēja efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā izdalās ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izdalīšanās ar urīnu ir < 1% devas. Kopējais plazmas klīrenss ($Cl_{toDivots}$) ir augsts (aptuveni 1000 ml/min), salīdzinot ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 30 – 50 stundas, kas atbilst lietošanai vienreiz dienā. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc nepārtrauktas preparāta lietošanas 7 – 8 dienas. Desmit procenti oriģinālā amlodipīna un 60% amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka nelielais telmisartāna AUC samazinājums izraisīs terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un koncentrāciju plazmā nepastāv. C_{max} un mazākā mērā AUC, lietojot par 40 mg lielāku devu, palielinās neproporcionāli.

Amlodipīnam piemīt lineāra farmakokinētika.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediatriskai populācijai nav pieejami.

Dzimums

Novēroja atšķirīgu telmisartāna koncentrāciju plazmā, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāki nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika jaunākiem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Taču pacientiem ar nieru mazspēju, kam veikta dialīze, novēroja zemāku koncentrāciju plazmā. Telmisartāns pacientiem ar nieru mazspēju izteikti saistās ar plazmas proteīniem un to nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem konstatēta absolūtās telmisartāna biopieejamības palielināšanās par gandrīz 100%. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40 – 60%.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes īpašības nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. To iespējams apstiprināt subhroniskā (13 nedēļu) toksikoloģijas pētījumā ar žurkām, kurām pārbaudīja šādas telmisartāna un amlodipīna devas: 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Tālāk sniegti preklīniskie dati, kas pieejami šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām:

Telmisartāns

Preklīniskajos drošības pētījumos devas, kas rada klīniskai terapeitiskai iedarbībai līdzīgu iedarbību, samazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrits), nieru hemodinamikas pārmaiņas (palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa palielināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem novēroja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski noteiktās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas preklīniskos pētījumos gan angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, gan angiotenzīna II receptoru antagonistiem, varēja novērst, perorāli lietojot sāls papildterapiju.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstagronēnālo šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīs pārmaiņas, arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotenzīna II receptoru antagonistiem raksturīga ietekme, šķiet, nav klīniski nozīmīga. Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, tomēr, pēc telmisartāna toksiskas devas lietošanas tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāka ķermeņa masa, aizkavēta acu atvēršanās un lielāka mirstība. Nav pierādījumu par mutagēnisku un nozīmīgu klastogēnisku ietekmi *in vitro* pētījumos un par kancerogenitāti žurkām un pelēm.

Amlodipīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti nelielina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumos žurkām, lietojot lielas devas, novēroja aizkavētu atnešanos, grūtas dzemdības un augļa un mazuļa dzīvildzes traucējumus. Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (zēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 10 reizes lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja.

6. FARMACEITISKA INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Briljantzila FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Meglumīns
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Preželatinizēta ciete
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma. Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 28 tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 24. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartan*) un 5 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna bezilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:
katra tablete satur 337,28 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

Zila un balta ovālas formas divslāņu tablete ar iegravētu preparāta kodu A3 vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Papildterapija

Onduarp indicēts pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot amlodipīnu.

Aizstājterapija

Pieauguši pacienti, kuri lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Onduarp, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas vienā tabletē.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Onduarp tablešu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena Onduarp 80 mg/10 mg tablete dienā. Onduarp paredzēts ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama sakarā ar iespējamu biopieejamības paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas var palielināt asinsspiediena pazeminošo efektu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Papildterapija

Onduarp 80 mg/5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, lietojot Onduarp 40 mg/5 mg.

Pirms terapijas nomaiņas uz fiksētas devas kombināciju ir ieteicama atsevišķu komponentu (telmisartāna un amlodipīna) individuālu devu titrēšana. Ja tas ir klīniski pieņemams, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētu kombināciju.

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kam rodas kādas devu ierobežojošas blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Onduarp 40 mg/5 mg vienreiz dienā, samazinot amlodipīna devu, bet nesamazinot kopējo paredzamo antihipertensīvo atbildes reakciju.

Aizstājterapija

Pacienti, kas lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā vienreiz dienā var lietot Onduarp tabletes, kas satur tādas pašas atsevišķo vielu devas vienā tabletē, piemēram, lai uzlabotu lietošanas ērtumu vai pacienta līdzestību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par ļoti veciem pacientiem pieejams maz informācijas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze pacientiem ar smagu nieru darbības mazspēju vai hemodialīzi ir ierobežota. Šādiem pacientiem, lietojot Onduarp, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu un telmisartānu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4 apakšpunktu).

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GF}\bar{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Onduarp jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienreiz dienā (skatīt 4.4 apakšpunktu). Onduarp ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Onduarp drošība un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Informācija nav pieejama.

Lietošanas veids

Onduarp var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Onduarp ieteicams lietot, uzdzerot šķidrumu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4 un 4.6 apakšpunktus).
- Žultsceļu nosprostojums un smagi aknu darbības traucējumi.
- Šoks (arī kardiogēns šoks).
- Smaga hipotensija.
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GF}\ddot{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 apakšpunktus).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanas turpināšana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3 un 4.6 apakšpunktus).

Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacientiem ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss. Turklāt, tāpat kā lietojot citus kalcija antagonistus, amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un rekomendējamās devas nav noteiktas.

Tādēļ šiem pacientiem Onduarp jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Onduarp pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Onduarp lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieru transplantācija.

Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Intravaskulāra hipovolēmija

Simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas, var rasties pacientiem, kuriem ir cirkulējošā šķidruma apjoma un/vai nātrija samazināšanās, piemēram, spēcīgas diurētiskās terapijas, samazināta sāls patēriņa uzturā, caurejas vai vemšanas dēļ. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna lietošanas. Ja, lietojot Onduarp, rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus un, ja nepieciešams, intravenozā infūzija jāievada fizioloģiskais šķīdums. Ārstēšanu var turpināt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Divkārša renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GF}\ddot{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nomācot renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ziņots par hipotensiju, ģīboni, hiperkaliēmiju un nieru darbības pārmaiņām (arī akūtu nieru mazspēju) jutīgiem cilvēkiem, īpaši, kombinējot šo sistēmu ietekmējošās zāles. Tādēļ divkārša renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde (piemēram, cita renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibitora pievienošana telmisartānam) nav ieteicama. Ir jānodrošina stingra nieru funkcijas darbības kontrole, ja vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama.

Citi stāvokļi, kas stimulē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kam asinšvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimību, arī nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar tādām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacienti ar primāru aldosteronismu parasti nereaģēs pret antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Nav datu, kas atbalstītu Onduarp lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

Sirds mazspēja

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV klases neišēmiskas etioloģijas sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, lietojot amlodipīnu, biežāk ziņots par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Cukura diabēta pacienti, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai antidiabētiskām zālēm

Šiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ, šiem pacientiem būtu apsverama atbilstoša glikozes līmeņa asinīs monitorēšana; insulīna un antidiabētisko zāļu devas pielāgošana var būt nepieciešama.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, diabēta slimniekiem, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt vienlaikus renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošiem līdzekļiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru stāvokļa pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Sorbīts

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti, kuriem ir reti sastopama iedzimta fruktozes nepanesība, nedrīkst lietot Onduarp.

Citi brīdinājumi

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos mijiedarbība starp abām šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām nav novērota.

Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaikus lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvas zāles

Onduarp asinsspiedienu pazeminošo ietekmi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaikus lietošana.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, arī Onduarp, hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēnu, amifostīnu, neiroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt alkohols var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski)

Antihipertensīvās ietekmes pavājināšanās.

Ar telmisartānu saistīta mijiedarbība

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

Dubulta renīna-angiotenzīna-aldostērona sistēmas (RAAS) blokāde

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirena lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GFĀ} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav rekomendējama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši līdzekļi

Angiotenzīna II receptoru antagonisti, piemēram, telmisartāns, vājina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, trimaterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja indicēta vienlaikus lietošana dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litījs

Lietojoš lietotājam jālieto preparātus vienlaikus ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonisti, arī telmisartānu, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksicitātes palielināšanos. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi uzraudzīt litija līmeni serumā.

Vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var vājināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem), angiotenzīna II receptoru antagonistu un zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, vienlaikus lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, arī akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaikus lietošana izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC_{0-24} un C_{max} palielināšanos 2,5 reizes. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaikus lietošana, kam jāpievērš uzmanība

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi

CYP3A4 inhibitori

Lietojot vienlaikus ar CYP3A4 inhibitoru eritromicīnu jauniem pacientiem un ar diltiazēmu gados vecākiem pacientiem, amlodipīna koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 22% un 50%. Tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itraconazols, ritonavīrs) var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā diltiazems. Amlodipīns kopā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto piesardzīgi. Tomēr nav saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas būtu saistāmas ar šādu mijiedarbību.

CYP3A4 induktori

Nav pieejama informācija par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. Vienlaicīga CYP3A4 induktoru (t.i., rifampicīna, divšķautņu asinszāles) lietošana var izraisīt zemāku amlodipīna koncentrāciju plazmā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

240 ml greipfrūtu sulas lietošana vienlaicīgi ar 10 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amlodipīnu 20 veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskās īpašības. Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana tomēr nav rekomendējama pacientiem, jo amlodipīna biopieejamība dažiem var palielināties un līdz ar to var palielināties amlodipīna hipotensīvais efekts.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

Simvastatīns

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna devu un 80 mg simvastatīna lietošana paaugstināja simvastatīna iedarbību līdz pat 77%, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāsamazina simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

Citi līdzekļi

Amlodipīns ir droši lietots vienlaikus ar digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, pretskābes līdzekļiem (alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, ciklosporīnu, antibiotikām un perorālām hipoglikēmiskām zālēm. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, katrs līdzeklis neatkarīgi viens no otra darbojās hipotensīvi.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par Onduarp lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar Onduarp nav veikti.

Telmisartāns

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana pirmajā grūtniecības trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktus).

Telmisartāna pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbība pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru antagonistu radīto risku, šai zāļu grupai var būt raksturīgs līdzīgs risks. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas ietekme otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3 apakšpunktu). Ja angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbība bijusi no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu.

Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras lietojušas angiotenzīna II receptoru antagonistus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktus).

Amlodipīns

Dati par nelielu skaitu zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību neliecina, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu raksturīga nelabvēlīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr pastāv ilgāku dzemdību risks.

Barošana ar krūti

Tā kā nav pieejama informācija par telmisartāna un/vai amlodipīna lietošanu barošanas ar krūti laikā, Onduarp lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvus ārstēšanas līdzekļus ar labāk noteiktām drošības īpašībām barošanas ar krūti periodā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaiņi.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu dati ar fiksētas devas kombināciju vai individuālām sastāvdaļām.

Telmisartānam un amlodipīnam atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti. Preklīniskajos telmisartāna pētījumos netika novērota ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību. Tāpat, netika novērota amlodipīna ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatoriem preklīniskos un *in vitro* pētījumos novērota atgriezeniskas bioķīmiskas pārmaiņas spermatozoīdu galviņā, kas var negatīvi ietekmēt apaugļošanos. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noteikta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Onduarp mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas šādas blakusparādības, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības datu apkopojums

Visbiežākās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Reti var rasties nopietns ģībonis (retāk kā 1 no 1000 pacientiem).

Onduarp drošību un panesamību novērtēja piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar vairāk kā 3500 pacientiem, vairāk kā 2500 pacientu saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Tabulārs blakusparādību apkopojums

Blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas			cistīts
Psihiskie traucējumi			depresija; trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis	miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija	ģībonis, perifēra neiropātija, hipoestēzija, garšas sajūtas traucējumi, trīce
Ausu un labirinta bojājumi		vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi		Bradikardija, sirdsklauves	

Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		klepus	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		sāpes vēderā, caureja, slikta dūša	vemšana, smaganu hipertrofija, dispepsija, sausums mutē
Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze	ekzēma, eritēma, izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija	sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			niķurija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		erektīlā disfunkcija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	perifēra tūska	astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska	nespēks
Izmeklējumi		palielināts aknu enzīmu līmenis	palielināts urīnskābes līmenis asinīs

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķajām sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī lietojot Onduarp, pat ja tās nav novērotas klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā.

Telmisartāns

Infekcijas un infestācijas

Retāk: Augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts
Reti: Sepse, arī ar letālu iznākumu¹

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: Anēmija
Reti: Trombocitopēnija, eozinofīlija

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: Hiperkaliēmija
Reti: Hipoglikēmija (diabēta pacientiem)

Acu bojājumi	
Reti:	Redzes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti:	Tahikardija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk:	Elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Retāk:	Meteorisms
Reti:	Nepatīkama sajūta vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti:	Aknu darbības izmaiņas, aknu bojājums ²
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Hiperhidroze
Reti:	Angioneirotiska tūska (fatāla), zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi, nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Reti:	Cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Nieru bojājums, vai akūta nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Reti:	Gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	
Retāk:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Reti:	Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis, samazināts hemoglobīna līmenis asinīs

¹: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu

²: visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

Amlodipīns

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Leikocitopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti:	Hiperglikēmija

Psihiskie traucējumi	
Retāk:	Garastāvokļa izmaiņas
Reti:	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Ekstrapiramidāls sindroms
Acu bojājumi	
Retāk:	Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk:	Tinnīts
Sirds funkcijas traucējumi	
Ļoti reti:	Miokarda infarkts, aritmija, ventrikulāra tahikardija, priekškambaru fibrillācija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk:	Elpas trūkums, rinīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Retāk:	Izmaiņas resnās zarnas darbībā
Ļoti reti:	Pankreatīts, gastrīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti:	Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (pārsvarā saistīta ar holestāzi)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Alopēcija, apsārtums, ādas izbalēšana, hiperhidroze
Ļoti reti:	Angioneirotiska tūska, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, eksofoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Niktūrija, bieža urinēšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	Ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Retāk:	Sāpes
Izmeklējumi	
Retāk:	Svara pieaugums, svara samazinājums

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbilst pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Ārstēšana

Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no laika kopš zāļu ieņemšanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Aktivētā ogle var būt noderīgs ārstēšanas līdzeklis gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas gadījumā.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus ar paceltām kājām, ātri ievadot sāls un šķidruma aizstāj līdzekļus. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade. Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II antagonisti un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Onduarp sastāvā ir divas antihipertensīvās vielas ar komplementāru darbības mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru antagonists telmisartāns un dihidropiridīnu tipa kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra atsevišķa sastāvdaļa.

Lietojot Onduarp vienreiz dienā, asinsspiediens visā 24 stundu terapeitiskās devas darbības diapazonā pazeminās efektīvi un stabili.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (AT_1 tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT_1 receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT_1 receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT_1 receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT_2 un citiem mazāk aprakstītiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, tāpat nav zināms, kāda ietekme ir to iespējamai pārmērīgai stimulācijai ar angiotenzīnu II, kura līmeni palielina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns nenomāc cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nenomāc angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) – enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikardīna mediētas blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomāc angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Šī nomācošā ietekme saglabājas 24 stundas un ir izmērāma līdz 48 stundām ilgi.

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā ietekme kļūst redzama pakāpeniski 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme saglabājas stabila 24 stundas pēc devas ieņemšanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatoriski asinsspiediena mērījumi. To apstiprina arī minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas pastāvīgi ir virs 80% pēc 40 un 80 mg telmisartāna devu lietošanas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos. Redzama tendence, kas liecina par devas saistību ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā asinsspiediena (SAS) atjaunošanās brīdim. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu (DAS) nav viennozīmīgi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa ātrumu. Vēl jānosaka, kāda loma hipotensīvā iedarbībā ir zaļu diurētiskai un nātrijurētiskai ietekmei. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem (pierādīts klīniskos pētījumos, kuros telmisartāns salīdzināts ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lisinoprilu).

Pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas ar telmisartānu asinsspiediens vairāku dienu laikā pakāpeniski atjaunojas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas bez norādēm par atsītienu hipertensiju.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas saņēma angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināti abi antihipertensīvie līdzekļi.

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitora (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un nomāc kalcija jonu transmembrānas ieplūdi sirds un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, kas izraisa perifērās asinsvadu pretestības mazināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir relatīvi selektīvs pret asinsvadiem ar izteiktāku ietekmi uz gludās muskulatūras šūnām nekā uz sirds muskuļu šūnām.

Pacientiem ar hipertensiju vienreiz dienā lietota deva nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus visā 24-stundu periodā. Lēnā darbības sākuma dēļ akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga ietekme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārā filtrācijas ātruma palielināšanos un efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainoties filtrācijas frakcijai vai proteinūrijai.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nelabvēlīgu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un tas ir piemērots pacientiem ar astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II—IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III – IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku pamatslimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību, salīdzinot ar placebo.

Telmisartāns/amlodipīns

8 nedēļu daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriālā plānojumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg), ārstēšana ar katru Onduarp kombinācijas devu izraisīja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un biežāk nodrošināja kontroli nekā atbilstošās monoterapijas sastāvdaļas.

Onduarp terapeitisko devu diapazonā konstatēja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) un $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos līdz <90 mmHg sasniedz attiecīgi 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacientu. Vērtības ir pielāgotas sākotnējam mērījumam un valstij.

Izteiktāko antihipertensīvo ietekmi sasniedza 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

1050 pacientu ar mērenu vai smagu hipertensiju (DAS ≥ 100 mmHg) apakšgrupā 32,7 – 51,8% uz monoterapiju ar telmisartānu vai amlodipīnu reaģēja pietiekami. Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturošu kombinētu terapiju ($-22,2/-17,2$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna ($-21,0/-17,6$ mmHg) un nozīmīgi retāk izraisīja tūsku (1,4%, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5%, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automātiska ambulatora asinsspiediena uzraudzība (*Automated ambulatory blood pressure monitoring*; ABPM), ko veica 562 pacientiem, apstiprināja klīnikā novērotos sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās rezultātus stabili visā 24 stundu ietekmes periodā.

Turpmākā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 5 mg amlodipīna, saņēma Onduarp (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām labāk nekā amlodipīna monoterapijas devas pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna) un arī diastoliskais asinsspiediens tika kontrolēts biežāk nekā lietojot attiecīgo monoterapiju (56,7%, 63,8%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42%, 56,7%, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūska radās nozīmīgi retāk nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4% salīdzinājumā ar 24,9%).

Citā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 10 mg amlodipīna, saņēma Onduarp (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katra no kombinācijām statistiski nozīmīgi labāk nekā amlodipīna monoterapija pazemināja diastolisko un sistolisko asinsspiedienu ($-11,1/-9,2$ mmHg, $-11,3/-9,3$ mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar $-7,4/-6,5$ mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un biežāk tika panākta diastoliskā asinsspiediena normalizēšanās nekā lietojot monoterapiju (63,7%, 66,5%, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojumos, kas veikti vēl 6 mēnešus, Onduarp ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt tika pierādīts, ka dažiem pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar Onduarp 40 mg/10 mg, palielinot Onduarp devu līdz 80 mg/10 mg, novēroja papildu asinsspiediena pazemināšanos.

Kopējā blakusparādību sastopamība, lietojot Onduarp klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7% pacientu ārstēšanas laikā radās blakusparādības. Biežākās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8 apakšpunktu. Ziņotās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošības īpašības. Jaunas vai smagākas blakusparādības nenovēroja. Ar tūsku saistītie traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma Onduarp, radās nozīmīgi retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas biežums bija 1,3%, lietojot Onduarp 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, 8,8%, lietojot Onduarp 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg un 18,4%, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuri stāvokli neizdevās kontrolēt ar 5 mg amlodipīna, tūskas biežums bija 4,4%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, un 24,9%, lietojot 10 mg amlodipīna.

Onduarp antihipertensīvā iedarbība bija līdzīga pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu, un pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu, kā arī neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Onduarp ir pētīts vienīgi hipertensijas ārstēšanai. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Onduarp visās pediatriskās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētas devas kombinācijas farmakokinētika

Onduarp uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot tos atsevišķu tablešu veidā.

Uzsūkšanās

Telmisartāna uzsūkšanās notiek ātri, lai gan daudzums, kas uzsūcas, ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50%. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem plazmas koncentrācija laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) ir robežās no aptuveni 6% (40 mg devai) līdz aptuveni 19% (160 mg devai). Trīs stundas pēc lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartāns tiek lietots tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

Pēc terapeitisku devu iekšējās lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6 – 12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64 – 80%. Uzturs neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns lielākoties ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Vidējais šķīstamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{dss}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5% cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas, pamatsavienojumam konjugējoties ar glikuronīdu. Konjugātam farmakoloģiska aktivitāte nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90%) metabolizējas aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga bieksponenciāla samazināšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinās neproporcionāli devai. Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu ieteicamā devā lietota telmisartāna uzkrāšanos. Koncentrācija plazmā sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, kas būtiski neietekmēja efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā izdalās ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izdalīšanās ar urīnu ir < 1% devas. Kopējais plazmas klīrenss ($Cl_{toDivos}$) ir augsts (aptuveni 1000 ml/min), salīdzinot ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 30 – 50 stundas, kas atbilst lietošanai vienreiz dienā. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc nepārtrauktas preparāta lietošanas 7 – 8 dienas. Desmit procenti oriģinālā amlodipīna un 60% amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka nelielais telmisartāna AUC samazinājums izraisīs terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un koncentrāciju plazmā nepastāv. C_{max} un mazākā mērā AUC, lietojot par 40 mg lielāku devu, palielinās neproporcionāli.

Amlodipīnam piemīt lineāra farmakokinētika.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediatriskai populācijai nav pieejami.

Dzimums

Novēroja atšķirīgu telmisartāna koncentrāciju plazmā, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāki nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika jaunākiem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Taču pacientiem ar nieru mazspēju, kam veikta dialīze, novēroja zemāku koncentrāciju plazmā. Telmisartāns pacientiem ar nieru mazspēju izteikti saistās ar plazmas proteīniem un to nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem konstatēta absolūtās telmisartāna biopieejamības palielināšanās par gandrīz 100%. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40 – 60%.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes īpašības nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. To iespējams apstiprināt subhroniskā (13 nedēļu) toksikoloģijas pētījumā ar žurkām, kurām pārbaudīja šādas telmisartāna un amlodipīna devas: 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Tālāk sniegti preklīniskie dati, kas pieejami šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām:

Telmisartāns

Preklīniskajos drošības pētījumos devas, kas rada klīniskai terapeitiskai iedarbībai līdzīgu iedarbību, samazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrits), nieru hemodinamikas pārmaiņas (palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa palielināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem novēroja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski noteiktās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas preklīniskos pētījumos gan angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, gan angiotenzīna II receptoru antagonistiem, varēja novērst, perorāli lietojot sāls papildterapiju.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstagronēnolāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīs pārmaiņas, arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotenzīna II receptoru antagonistiem raksturīga ietekme, šķiet, nav klīniski nozīmīga. Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, tomēr, pēc telmisartāna toksiskas devas lietošanas tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāka ķermeņa masa, aizkavēta acu atvēršanās un lielāka mirstība. Nav pierādījumu par mutagēnisku un nozīmīgu klastogēnisku ietekmi *in vitro* pētījumos un par kancerogenitāti žurkām un pelēm.

Amlodipīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti nelielina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumos žurkām, lietojot lielas devas, novēroja aizkavētu atnešanos, grūtas dzemdības un augļa un mazuļa dzīvildzes traucējumus. Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (zēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 10 reizes lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja.

6. FARMACEITISKA INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Briljantzila FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Meglumīns
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Preželatinizēta ciete
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma. Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 28 tabletēm vai alumīnija/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā (PA/Al/PVH/Al) kastītē multi-iepakojumos pa 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt tirgū pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 24. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartan*) un 10 mg amlodipīna (*amlodipine*) (amlodipīna bezilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:
katra tablete satur 337,28 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

Zila un balta ovālas formas divslāņu tablete ar iegravētu preparāta kodu "41" vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Papildterapija

Onduarp indicēts pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts, lietojot amlodipīnu.

Aizstājterapija

Pieauguši pacienti, kurus lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā var lietot Onduarp, kas satur tādas pašas sastāvdaļu devas vienā tabletē.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Onduarp tablešu ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir viena Onduarp 80 mg/10 mg tablete dienā. Onduarp paredzēts ilgstošai ārstēšanai.

Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama sakarā ar iespējamu biopieejamības paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas var palielināt asinsspiediena pazeminošo efektu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Papildterapija

Onduarp 80 mg/10 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts, lietojot Onduarp 40 mg/10 mg vai Onduarp 80 mg/5 mg devas.

Pirms terapijas nomaiņas uz fiksētas devas kombināciju ir ieteicama atsevišķu komponentu (telmisartāna un amlodipīna) individuālu devu titrēšana. Ja tas ir klīniski pieņemams, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētu kombināciju.

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar 10 mg amlodipīna un kam rodas kādas devu ierobežojošas blakusparādības, piemēram, tūska, terapiju var nomainīt uz Onduarp 40 mg/5 mg vienreiz dienā, samazinot amlodipīna devu, bet nesamazinot kopējo paredzamo antihipertensīvo atbildes reakciju.

Aizstājterapija

Pacienti, kas lieto telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā, to vietā vienreiz dienā var lietot Onduarp tabletes, kas satur tādas pašas atsevišķo vielu devas vienā tabletē, piemēram, lai uzlabotu lietošanas ērtumu vai pacienta līdzestību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par ļoti veciem pacientiem pieejams maz informācijas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze pacientiem ar smagu nieru darbības mazspēju vai hemodialīzi ir ierobežota. Šādiem pacientiem, lietojot Onduarp, ieteicams ievērot piesardzību, jo amlodipīnu un telmisartānu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību (skatīt arī 4.4 apakšpunktu).

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($G\dot{F}\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Onduarp jālieto piesardzīgi. Telmisartāna deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienreiz dienā (skatīt 4.4 apakšpunktu). Onduarp ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Onduarp drošība un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Informācija nav pieejama.

Lietošanas veids

Onduarp var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Onduarp ieteicams lietot, uzdzerot šķidrumu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, dihidropiridīna atvasinājumiem un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4 un 4.6 apakšpunktus).
- Žultsceļu nosprostošanās un smagi aknu darbības traucējumi.
- Šoks (arī kardiogēns šoks).
- Smaga hipotensija.
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GFĀ} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.2, 4.4, 4.5 apakšpunktus).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošanas turpināšana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt 4.3 un 4.6 apakšpunktus).

Aknu darbības traucējumi

Telmisartāns tiek izvadīts galvenokārt ar žulti. Pacientiem ar žultsceļu nosprostojumu vai aknu mazspēju var būt samazināts klīrenss. Turklāt, tāpat kā lietojot citus kalcija antagonistus, amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un rekomendējamās devas nav noteiktas.

Tādēļ šiem pacientiem Onduarp jālieto piesardzīgi.

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Lietojo Onduarp pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Onduarp lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieru transplantācija.

Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Intravaskulāra hipovolēmija

Simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas, var rasties pacientiem, kuriem ir cirkulējošā šķidruma apjoma un/vai nātrija samazināšanās, piemēram, spēcīgas diurētiskās terapijas, samazināta sāls patēriņa uzturā caurejas vai vemšanas dēļ. Šie traucējumi jānovērš pirms telmisartāna lietošanas. Ja, lietojot Onduarp, rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus un, ja nepieciešams, intravenozā infūzija jāievada fizioloģiskais šķidrums. Ārstēšanu var turpināt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Divkārša renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GFĀ} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nomācot renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, ziņots par hipotensiju, ģīboni, hiperkaliēmiju un nieru darbības pārmaiņām (arī akūtu nieru mazspēju) jutīgiem cilvēkiem, īpaši, kombinējot šo sistēmu ietekmējošās zāles. Tādēļ divkārša renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde (piemēram, cita renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibitora pievienošana telmisartānam) nav ieteicama. Ir jānodrošina stingra nieru funkcijas darbības kontrole, ja vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama.

Citi stāvokļi, kas stimulē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru

slimību, arī nieru artēriju stenozi), ārstēšana ar tādām zālēm, kas ietekmē šo sistēmu, ir bijusi saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacienti ar primāru aldosteronismu parasti nereaģēs pret antihipertensīvām zālēm, kas darbojas, nomācot renīna-angiotenzīna sistēmu. Tādēļ telmisartāna lietošana nav ieteicama.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā lietojot citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrāla vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Nestabila stenokardija, akūts miokarda infarkts

Nav datu, kas atbalstītu Onduarp lietošanu nestabilas stenokardijas gadījumā un miokarda infarkta laikā vai vienu mēnesi pēc tā.

Sirds mazspēja

Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV klases neišēmiskas etioloģijas sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, lietojot amlodipīnu, biežāk ziņots par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Cukura diabēta pacienti, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai antidiabētiskām zālēm

Šiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ šiem pacientiem būtu apsverama atbilstoša glikozes līmeņa asinīs monitorēšana; insulīna un antidiabētisko zāļu devas pielāgošana var būt nepieciešama.

Hiperkaliēmija

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar nieru mazspēju, diabēta slimniekiem, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt vienlaikus renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir šādi:

- cukura diabēts, nieru darbības traucējumi, vecums (> 70 gadi);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošiem līdzekļiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, ir kāliju saturoši sāļi, aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, ACE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresanti (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis;
- interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru stāvokļa pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimības), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Šiem pacientiem stingri jākontrolē kālija līmenis serumā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Sorbīts

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti, kuriem ir reti sastopama iedzimta fruktozes nepanesība, nedrīkst lietot Onduarp.

Citi brīdinājumi

Tāpat kā lietojot citas antihipertensīvas zāles, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos mijiedarbība starp abām šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām nav novērota.

Kombinācijai raksturīgas mijiedarbības

Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā vienlaikus lietošanas gadījumā

Citas antihipertensīvas zāles

Onduarp asinsspiedienu pazeminošo ietekmi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaikus lietošana.

Zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu

Ņemot vērā farmakoloģiskās īpašības, paredzams, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, arī Onduarp, hipotensīvo iedarbību, piemēram, baklofēns, amifostīns, neiroleptiskie līdzekļi vai antidepresanti. Turklāt alkohols var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski)

Antihipertensīvās ietekmes pavājināšanās.

Ar telmisartānu saistīta mijiedarbība

Kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)

Dubulta renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde

Vienlaicīga telmisartāna un aliskirēna lietošana ir kontrindicēta cukura diabēta pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{GFĀ} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un nav rekomendējama citiem pacientiem (skatīt 4.3, 4.4 apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši līdzekļi

Angiotenzīna II receptoru antagonisti, piemēram, telmisartāns, vājina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, trimaterēns vai amilorīds, kāliju saturoši līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja indicēta vienlaikus lietošana dokumentētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs

Lietojo ar litija preparātus vienlaikus ar angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonisti, arī telmisartānu, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksicitātes palielināšanos. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi uzraudzīt litija līmeni serumā.

Vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var vājināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo iedarbību.

Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem), angiotenzīna II receptoru antagonistu un zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, vienlaikus lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, arī akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Ramiprils

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila vienlaikus lietošana izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC_{0-24} un C_{max} palielināšanos 2,5 reizes. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Vienlaikus lietošana, kam jāpievērš uzmanība

Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Ar amlodipīnu saistīta mijiedarbība

Vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi

CYP3A4 inhibitori

Lietojot vienlaikus ar CYP3A4 inhibitoru eritromicīnu jauniem pacientiem un ar diltiazēmu gados vecākiem pacientiem, amlodipīna koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 22% un 50%. Tomēr šī novērojuma klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itraconazols, ritonavīrs) var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā vairāk nekā diltiazems. Amlodipīns kopā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto piesardzīgi. Tomēr nav saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas būtu saistāmas ar šādu mijiedarbību.

CYP3A4 induktori

Nav pieejama informācija par CYP3A4 induktoru ietekmi uz amlodipīnu. Vienlaicīga CYP3A4 induktoru (t.i., rifampicīna, divšķautņu asinszāles) lietošana var izraisīt zemāku amlodipīna koncentrāciju plazmā.

Greipfrūti un greipfrūtu sula

240 ml greipfrūtu sulas lietošana vienlaicīgi ar 10 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amlodipīnu 20 veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskās īpašības. Vienlaicīga amlodipīna un greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošana tomēr nav rekomendējama pacientiem, jo amlodipīna biopieejamība dažiem var palielināties un līdz ar to var palielināties amlodipīna hipotensīvais efekts.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība

Simvastatīns

Vienlaicīga daudzkārtīgu amlodipīna devu un 80 mg simvastatīna lietošana paaugstināja simvastatīna iedarbību līdz pat 77%, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Tādēļ pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāsamazina simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

Citi līdzekļi

Amlodipīns ir droši lietots vienlaikus ar digoksīnu, varfarīnu, atorvastatīnu, sildenafilu, pretskābes līdzekļiem (alumīnija hidroksīdu, magnija hidroksīdu, simetikonu), cimetidīnu, ciklosporīnu, antibiotikām un perorālām hipoglikēmiskām zālēm. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, katrs līdzeklis neatkarīgi viens no otra darbojās hipotensīvi.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par Onduarp lietošanu grūtniecēm. Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar Onduarp nav veikti.

Telmisartāns

Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana pirmajā grūtniecības trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu). Angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktus).

Telmisartāna pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbība pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru antagonistu radīto risku, šai zāļu grupai var būt raksturīgs līdzīgs risks. Izņemot gadījumus, kad angiotenzīna II receptoru antagonistu lietošana tiek uzskatīta par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz alternatīvu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības, lietojot grūtniecības laikā. Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas ietekme otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3 apakšpunktu). Ja angiotenzīna II receptoru antagonistu iedarbība bijusi no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu pārbaudīt nieru darbību un galvaskausu.

Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras lietojušas angiotenzīna II receptoru antagonistus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktus).

Amlodipīns

Dati par nelielu skaitu zāļu iedarbībai pakļauto grūtniecību neliecina, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu raksturīga nelabvēlīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr pastāv ilgāku dzemdību risks.

Barošana ar krūti

Tā kā nav pieejama informācija par telmisartāna un/vai amlodipīna lietošanu barošanas ar krūti laikā, Onduarp lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvus ārstēšanas līdzekļus ar labāk noteiktām drošības īpašībām barošanas ar krūti periodā, īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaiņi.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu dati ar fiksētas devas kombināciju vai individuālām sastāvdaļām.

Telmisartānam un amlodipīnam atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti. Preklīniskajos telmisartāna pētījumos netika novērota ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību. Tāpat, netika novērota amlodipīna ietekme uz sieviešu vai vīriešu auglību (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatoriem preklīniskos un *in vitro* pētījumos novērota atgriezeniskas bioķīmiskas pārmaiņas spermatozoīdu galviņā, kas var negatīvi ietekmēt apaugļošanos. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noteikta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Onduarp mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jānorāda, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai vertigo (skatīt 4.8 apakšpunktu). Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas šādas blakusparādības, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības datu apkopojums

Visbiežākās blakusparādības ir reibonis un perifēra tūska. Reti var rasties nopietns ģībonis (retāk kā 1 no 1000 pacientiem).

Onduarp drošību un panesamību novērtēja piecos kontrolētos klīniskos pētījumos ar vairāk kā 3500 pacientiem, vairāk kā 2500 pacientu saņēma telmisartānu kombinācijā ar amlodipīnu.

Tabulārs blakusparādību apkopojums

Blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas			cistīts
Psihiskie traucējumi			depresija; trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis	miegainība, migrēna, galvassāpes, parestēzija	ģībonis, perifēra neiropātija, hipoestēzija, garšas sajūtas traucējumi, trīce
Ausu un labirinta bojājumi		vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi		Bradikardija, sirdsklauves	

Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		klepus	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		sāpes vēderā, caureja, slikta dūša	vemšana, smaganu hipertrofija, dispepsija, sausums mutē
Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze	ekzēma, eritēma, izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		artralģija, muskuļu spazmas (krampji kājās), mialģija	sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs (sāpes kājās)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			niktūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		erektīlā disfunkcija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	perifēra tūska	astēnija, sāpes krūtīs, nespēks, tūska	nespēks
Izmeklējumi		palielināts aknu enzīmu līmenis	palielināts urīnskābes līmenis asinīs

Papildu informācija par atsevišķām sastāvdaļām

Blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots, lietojot kādu no atsevišķajām sastāvdaļām (telmisartānu vai amlodipīnu), var rasties arī lietojot Onduarp, pat ja tās nav novērotas klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā.

Telmisartāns

Infekcijas un infestācijas

Retāk: Augšējo elpceļu infekcijas, arī faringīts un sinusīts, urīnceļu infekcija, arī cistīts
 Reti: Sepsē, arī ar letālu iznākumu¹

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: Anēmija
 Reti: Trombocitopēnija, eozinofīlija

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk:	Hiperkaliēmija
Reti:	Hipoglikēmija (diabēta pacientiem)

Acu bojājumi

Reti:	Redzes traucējumi
-------	-------------------

Sirds funkcijas traucējumi

Reti:	Tahikardija
-------	-------------

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk:	Elpas trūkums
--------	---------------

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk:	Meteorisms
Reti:	Nepatīkama sajūta vēderā

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti:	Aknu darbības izmaiņas, aknu bojājums ¹
-------	--

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk:	Hiperhidroze
Reti:	Angioneirotiska tūska (fatāla), ādu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi, nātrene

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti:	Cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)
-------	--

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk:	Nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja
--------	--

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reti:	Gripai līdzīga slimība
-------	------------------------

Izmeklējumi

Retāk:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Reti:	Paaugstināts kreatīnifosfokināzes līmenis, samazināts hemoglobīna līmenis asinīs

¹: blakusparādībai var būt gadījuma raksturs vai saistība ar vēl nezināmu mehānismu

²: visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

Amlodipīns

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti:	Leikocitopēnija, trombocitopēnija
------------	-----------------------------------

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti:	Paaugstināta jutība
------------	---------------------

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti reti: Hiperglikēmija

Psihiskie traucējumi

Retāk: Garastāvokļa izmaiņas

Reti: Apjukums

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: Ekstrapiramidāls sindroms

Acu bojājumi

Retāk: Redzes traucējumi

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: Tinnīts

Sirds funkcijas traucējumi

Ļoti reti: Miokarda infarkts, aritmija, ventrikulāra tahikardija, priekškambaru fibrillācija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: Vaskulīts

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: Elpas trūkums, rinīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: Izmaiņas resnās zarnas darbībā

Ļoti reti: Pankreatīts, gastrīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti: Hepatīts, dzelte, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (pārsvarā saistīta ar holestāzi)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: Alopecija, apsārtums, ādas izbalēšana, hiperhidroze

Ļoti reti: Angioneirotiska tūska, *erythema multiforme*, nātrene, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensibilizācija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: Niktūrija, bieža urinēšana

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: Ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Sāpes

Izmeklējumi

Retāk: Svara pieaugums, svara samazinājums

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka pārdozēšanas pazīmes un simptomi atbilst pastiprinātai farmakoloģiskai iedarbībai. Paredzams, ka izteiktākās telmisartāna pārdozēšanas izpausmes būs hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, palielinātu kreatinīna līmeni serumā un akūtu nieru mazspēju. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar letālu iznākumu.

Ārstēšana

Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Ārstēšana ir atkarīga no laika kopš zāļu ieņemšanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Aktivētā ogle var būt noderīgs ārstēšanas līdzeklis gan telmisartāna, gan amlodipīna pārdozēšanas gadījumā.

Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus ar paceltām kājām, ātri ievadot sāls un šķidruma aizstāj līdzekļus. Jāsāk atbalstoša ārstēšana. Kalcija kanālu blokādes novēršanai labvēlīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievade. Telmisartānu un amlodipīnu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas darbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II antagonisti un kalcija kanālu blokatori; ATĶ kods: C09DB04.

Onduarp sastāvā ir divas antihipertensīvās vielas ar komplementāru darbības mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: angiotenzīna II receptoru antagonists telmisartāns un dihidropiridīnu tipa kalcija kanālu blokators amlodipīns.

Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā iedarbība, pazeminot asinsspiedienu izteiktāk nekā katra atsevišķa sastāvdaļa.

Lietojot Onduarp vienreiz dienā, asinsspiediens visā 24 stundu terapeitiskās devas darbības diapazonā pazeminās efektīvi un stabili.

Telmisartāns

Telmisartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (AT_1 tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas pie AT_1 receptoru paveida, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonistiska iedarbība uz AT_1 receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās pie AT_1 receptoriem. Saistīšanās ir ilgstoša. Telmisartānam nepiemīt afinitāte pret citiem receptoriem, tostarp AT_2 un citiem mazāk aprakstītiem AT receptoriem. Šo receptoru funkcionālā loma nav zināma, tāpat nav zināms, kāda ietekme ir to iespējamai pārmērīgai stimulācijai ar angiotenzīnu II, kura līmeni palielina telmisartāns. Telmisartāns pazemina aldosterona līmeni plazmā. Telmisartāns nenomāc cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns nenomāc angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II) – enzīmu, kas sadala arī bradikinīnu. Tādēļ nav paredzams, ka tas pastiprinās bradikardīna mediētas blakusparādības.

Cilvēkiem telmisartāna 80 mg deva gandrīz pilnībā nomāc angiotenzīna II izraisītu asinsspiediena paaugstināšanos. Šī nomācošā ietekme saglabājas 24 stundas un ir izmērāma līdz 48 stundām ilgi.

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā ietekme kļūst redzama pakāpeniski 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā ietekme saglabājas stabila 24 stundas pēc devas ieņemšanas un ietver pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, ko apliecina ambulatoriski asinsspiediena mērījumi. To apstiprina arī minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas pastāvīgi ir virs 80% pēc 40 un 80 mg telmisartāna devu lietošanas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos. Redzama tendence, kas liecina par devas saistību ar laiku līdz sākotnējā sistoliskā asinsspiediena (SAS) atjaunošanās brīdim. No šāda viedokļa dati par diastolisko asinsspiedienu (DAS) nav viennozīmīgi.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns pazemina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa ātrumu. Vēl jānosaka, kāda loma hipotensīvā iedarbībā ir zāļu diurētiskai un nātrijurētiskai ietekmei. Telmisartāna antihipertensīvā efektivitāte ir līdzīga kā citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem (pierādīts klīniskos pētījumos, kuros telmisartāns salīdzināts ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lisinoprilu).

Pēc pēkšņas ārstēšanas pārtraukšanas ar telmisartānu asinsspiediens vairāku dienu laikā pakāpeniski atjaunojas līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas bez norādēm par atsitiena hipertensiju.

Sausa klepus sastopamība ar telmisartānu ārstētiem pacientiem bija nozīmīgi mazāka nekā pacientiem, kas saņēma angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināti abi antihipertensīvie līdzekļi.

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitora (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un nomāc kalcija jonu transmembrānas ieplūdi sirds un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, kas izraisa perifērās asinsvadu pretestības mazināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan pie dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Amlodipīns ir relatīvi selektīvs pret asinsvadiem ar izteiktāku ietekmi uz gludās muskulatūras šūnām nekā uz sirds muskuļu šūnām.

Pacientiem ar hipertensiju vienreiz dienā lietota deva nodrošina klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus visā 24-stundu periodā. Lēnā darbības sākuma dēļ akūta hipotensija nav amlodipīna lietošanai raksturīga ietekme.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību amlodipīna terapeitiskās devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārā filtrācijas ātruma palielināšanos un efektīvu plazmas plūsmu nierēs, nemainoties filtrācijas frakcijai vai proteinūrijai.

Amlodipīna lietošana nav bijusi saistīta ar nelabvēlīgu metabolisku ietekmi vai lipīdu līmeņa pārmaiņām plazmā un tas ir piemērots pacientiem ar astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II—IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III – IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku pamatslimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu

un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku, neraugoties uz nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās sastopamības atšķirību, salīdzinot ar placebo.

Telmisartāns/amlodipīns

8 nedēļu daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriālā plānojumā 1461 pacientam ar vieglu līdz smagu hipertensiju (vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī ≥ 95 un ≤ 119 mmHg), ārstēšana ar katru Onduarp kombinācijas devu izraisīja nozīmīgi lielāku diastoliskā un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos un biežāk nodrošināja kontroli nekā atbilstošās monoterapijas sastāvdaļas.

Onduarp terapeitisko devu diapazonā konstatēja no devas atkarīgu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) un $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos līdz <90 mmHg sasniedz attiecīgi 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% pacientu. Vērtības ir pielāgotas sākotnējam mērījumam un valstij.

Izteiktāko antihipertensīvo ietekmi sasniedza 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

1050 pacientu ar mērenu vai smagu hipertensiju ($\text{DAS} \geq 100$ mmHg) apakšgrupā 51,7 – 51,8% uz monoterapiju ar telmisartānu vai amlodipīnu reaģēja pietiekami. Novērotās vidējās sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pārmaiņas, lietojot 5 mg amlodipīna saturu kombinētu terapiju ($-22,2/-17,2$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg, lietojot 80 mg/5 mg), bija līdzīgas vai izteiktākas nekā lietojot 10 mg amlodipīna ($-21,0/-17,6$ mmHg) un nozīmīgi retāk izraisīja tūska (1,4%, lietojot 40 mg/5 mg; 0,5%, lietojot 80 mg/5 mg; 17,6%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Automātiska ambulatora asinsspiediena uzraudzība (*Automated ambulatory blood pressure monitoring*; ABPM), ko veica 562 pacientiem, apstiprināja klīnikā novērotos sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās rezultātus stabili visā 24 stundu lietošanas periodā.

Turpmākā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 1097 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 5 mg amlodipīna, saņēma Onduarp (40 mg/5 mg vai 80 mg/5 mg) vai tikai amlodipīnu (5 mg vai 10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katrā no kombinācijām labāk nekā amlodipīna monoterapijas devas pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg, lietojot 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna) un arī diastoliskais asinsspiediens tika kontrolēts biežāk nekā lietojot attiecīgo monoterapiju (56,7%, 62,8%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, salīdzinājumā ar 42%, 56,7%, lietojot 5 mg un 10 mg amlodipīna). Lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, tūska radās nozīmīgi retāk nekā lietojot 10 mg amlodipīna (attiecīgi 4,4% salīdzinājumā ar 24,9%).

Citā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā kopumā 947 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts, lietojot 10 mg amlodipīna, saņēma Onduarp (40 mg/10 mg vai 80 mg/10 mg) vai tikai amlodipīnu (10 mg). Pēc 8 ārstēšanas nedēļām katrā no kombinācijām statistiski nozīmīgi labāk nekā amlodipīna monoterapija pazemināja diastolisko un sistolisko asinsspiedienu ($-11,1/-9,2$ mmHg, $-11,3/-9,3$ mmHg, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar $-7,4/-6,5$ mmHg, lietojot 10 mg amlodipīna) un biežāk tika panākta diastoliskā asinsspiediena normalizēšanās nekā lietojot monoterapiju (63,7%, 66,5%, lietojot 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg, salīdzinājumā ar 51,1%, lietojot 10 mg amlodipīna).

Divos atbilstošos atklātos ilgtermiņa novērojumos, kas veikti vēl 6 mēnešus, Onduarp ietekme pētījuma periodā saglabājās. Turklāt tika pierādīts, ka daži pacienti, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar Onduarp 40 mg/10 mg, palielinot Onduarp devu līdz 80 mg/10 mg, novēroja papildu asinsspiediena pazemināšanos.

Kopējā blakusparādību sastopamība, lietojot Onduarp klīnisko pētījumu programmā bija neliela – tikai 12,7% pacientu ārstēšanas laikā radās blakusparādības. Biežākās blakusparādības bija perifēra tūska un reibonis, skatīt arī 4.8 apakšpunktu. Ziņotās blakusparādības atbilda tām, kādas bija paredzamas, ņemot vērā telmisartāna un amlodipīna drošības īpašības. Jaunas vai smagākas blakusparādības nenovēroja. Ar tūsku saistītie traucējumi (perifēra tūska, ģeneralizēta tūska un tūska) pacientiem, kuri saņēma Onduarp, radās nozīmīgi retāk nekā pacientiem, kuri saņēma 10 mg amlodipīna. Faktoriāla plānojuma pētījumā tūskas biežums bija 1,3%, lietojot Onduarp 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, 8,8%, lietojot Onduarp 40 mg/10 mg un 80 mg/10 mg un 18,4%, lietojot 10 mg amlodipīna. Pacientiem, kuri stāvokli neizdevās kontrolēt ar 5 mg amlodipīna, tūskas biežums bija 4,4%, lietojot 40 mg/5 mg un 80 mg/5 mg, un 24,9%, lietojot 10 mg amlodipīna.

Onduarp antihipertensīvā iedarbība bija līdzīga pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu, un pacientiem, kuri neslimo ar cukura diabētu, kā arī neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Onduarp ir pētīts vienīgi hipertensijas ārstēšanai. Telmisartāns ir pētīts lielā iznākuma pētījumā 25 620 pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku (ONTARGET). Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski dokumentētu koronāro artēriju slimību.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojsi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Onduarp visās pediatrikās populācijas apakšgrupās hipertensijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētas devas kombinācijas farmakokinētika

Onduarp uzsūkšanās ātrums un apjoms ir līdzvērtīgs telmisartāna un amlodipīna biopieejamībai, lietojot tos atsevišķu tablešu veidā.

Uzsūkšanās

Telmisartāna uzsūkšanās notiek ātri, lai gan daudzums, kas uzsūcas, ir dažāds. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 50%. Lietojot telmisartānu kopā ar uzturu, telmisartāna laukuma zem plazmas koncentrācija laika līknes ($AUC_{0-\infty}$) ir robežās no aptuveni 6% (40 mg devai) līdz aptuveni 19% (160 mg devai). Pēc 12 stundas pēc lietošanas koncentrācija plazmā ir līdzīga neatkarīgi no tā, vai telmisartāns tiek lietots tukšā dūšā vai ēšanas laikā.

Pēc terapeitisku devu iekšējās lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6 – 12 stundas pēc devas lietošanas. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64 – 80%. Uzturs neietekmē amlodipīna biopieejamību.

Izkliede

Telmisartāns lielākoties ir saistīts ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Vidējais šķīstamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{dss}) ir aptuveni 500 l.

Amlodipīna izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka hipertensijas slimniekiem aptuveni 97,5% cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas, pamatsavienojumam konjugējoties ar glikuronīdu. Konjugātam farmakoloģiska aktivitāte nav pierādīta.

Amlodipīns plaši (aptuveni 90%) metabolizējas aknās par neaktīviem metabolītiem.

Eliminācija

Telmisartānam ir raksturīga bieksponenciāla samazināšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu > 20 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un mazākā mērā laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinās neproporcionāli devai. Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu ieteicamā devā lietota telmisartāna uzkrāšanos. Koncentrācija plazmā sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, kas būtiski neietekmēja efektivitāti.

Pēc iekšķīgas (un intravenozas) lietošanas telmisartāns gandrīz pilnībā izdalās ar izkārnījumiem, galvenokārt nemainīta savienojuma veidā. Kumulatīvā izdalīšanās ar urīnu ir < 1% devas. Kopējais plazmas klīrenss ($Cl_{toDivots}$) ir augsts (aptuveni 1000 ml/min), salīdzinot ar asins plūsmu aknās (aptuveni 1500 ml/min).

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 30 – 50 stundas, kas atbilst lietošanai vienreiz dienā. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc nepārtrauktas preparāta lietošanas 7 – 8 dienas. Desmit procenti oriģinālā amlodipīna un 60% amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Nav paredzams, ka nelielais telmisartāna AUC samazinājums izraisīs terapeitiskās efektivitātes mazināšanos. Lineāra saistība starp devām un koncentrāciju plazmā nepastāv. C_{max} un mazākā mērā AUC, lietojot par 40 mg lielāku devu, palielinās neproporcionāli.

Amlodipīnam piemīt lineāra farmakokinētika.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Farmakokinētikas dati pediatriskai populācijai nav pieejami.

Dzimums

Novēroja atšķirīgu telmisartāna koncentrāciju plazmā, sievietēm C_{max} un AUC bija aptuveni attiecīgi 3 un 2 reizes lielāki nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika jaunākiem un gados vecākiem pacientiem neatšķiras.

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, kā rezultātā palielinās AUC un eliminācijas pusperiods.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novēroja telmisartāna koncentrācijas divkāršošanos plazmā. Taču pacientiem ar nieru mazspēju, kam veic dialīzi, novēroja zemāku koncentrāciju plazmā. Telmisartāns pacientiem ar nieru mazspēju izteikti saistās ar plazmas proteīniem un to nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainās. Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem konstatēta absolūtās telmisartāna biopieejamības palielināšanās par gandrīz 100%. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem telmisartāna eliminācijas pusperiods nemainās. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40 – 60%.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tā kā telmisartāna un amlodipīna neklīniskās toksicitātes īpašības nepārklājas, lietojot kombināciju, toksicitātes pastiprināšanās nav gaidāma. To iespējams apstiprināt subhroniskā (13 nedēļu) toksikoloģijas pētījumā ar žurkām, kurām pārbaudīja šādas telmisartāna un amlodipīna devas: 3,2/0,8, 10/2,5 un 40/10 mg/kg.

Tālāk sniegti preklīniskie dati, kas pieejami šīs fiksētās devas kombinācijas sastāvdaļām:

Telmisartāns

Preklīniskajos drošības pētījumos devas, kas rada klīniskai terapeitiskai iedarbībai līdzīgu iedarbību, samazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocīti, hemoglobīns, hematokrits), nieru hemodinamikas pārmaiņas (palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), kā arī kālija līmeņa palielināšanos serumā normotensīviem dzīvniekiem. Suņiem novēroja nieru kanāliņu paplašināšanos un atrofiju. Žurkām un suņiem novēroja arī kuņģa gļotādas bojājumu (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiski noteiktās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas preklīniskos pētījumos gan angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, gan angiotenzīna II receptoru antagonistiem, varēja novērst, perorāli lietojot sāls papildterapiju.

Abām sugām novēroja palielinātu renīna aktivitāti plazmā un nieru jukstagronēnolāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīs pārmaiņas, arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai un citiem angiotenzīna II receptoru antagonistiem raksturīga ietekme, šķiet, nav klīniski nozīmīga. Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, tomēr, pēc telmisartāna toksiskas devas lietošanas tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz pēcnācēju attīstību pēc dzimšanas, piemēram, mazāka ķermeņa masa, aizkavēta acu atvēršanās un lielāka mirstība. Nav pierādījumu par mutagēnisku un nozīmīgu klastogēnisku ietekmi *in vitro* pētījumos un par kancerogenitāti žurkām un pelēm.

Amlodipīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti nelielina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumos žurkām, lietojot lielas devas, novēroja aizkavētu atnešanos, grūtas dzemdības un augļa un mazuļa dzīvildzes traucējumus. Ietekmi uz auglību žurkām, kuras iekšķīgi ārstēja ar amlodipīna maleātu (zēviņus 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās), lietojot devas līdz 10 mg amlodipīna/kg dienā (aptuveni 10 reizes lielāka deva par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu 10 mg dienā, nosakot mg/m² veidā), nekonstatēja.

6. FARMACEITISKA INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Briljantzila FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete
Meglumīns
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Preželatinizēta ciete
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma. Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 28 tabletēm vai alumīnija/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā (PA/Al/PVH/Al) kastītē multi-iepakojumos pa 360 (4 iepakojumi pa 90 x 1) tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt tirgū pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 24. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS (I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS (I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojami.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 40 mg/5 mg****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Onduarp 40 mg/5 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna bezilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420)
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onduarp 40 mg/5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

7 tablešu blisters – 40 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 40 mg/5 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE – 40 mg/10 mg****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Onduarp 40 mg/10 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna bezilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onduarp 40 mg/10 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

7 tablešu blisters – 40 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 40 mg/10 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE – 80 mg/5 mg****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Onduarp 80 mg/5 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna bezilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onduarp 80 mg/5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**360 TABLEŠU MULTI-IEPAKOJUMU (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETĒM)
STARPIEPAKOJUMS – BEZ ZILĀ RĀMJA – 80 mg/5 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna bezilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 iepakojumus saturoša multi-iepakojuma daļa, katra satur 90 x 1 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onduarp 80 mg/5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

APVIENOTU 360 TABLEŠU MULTI-IEPAKOJUMU (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETĒM) ĀRĒJAIS MARKĒJUMS – AR ZILO RĀMI – 80 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (amlodipīna bezilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 iepakojumus saturošs multi-iepakojums, katrs satur 90 x 1 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onduarp 80 mg/5 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

7 tablešu blisters – 80 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Vienas devas blisters ar 10 tabletēm – 80 mg/5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/5 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE – 80 mg/10 mg****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Onduarp 80 mg/10 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna bezilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onduarp 80 mg/10 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**360 TABLEŠU MULTI-IEPAKOJUMA (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETĒM)
STARPIEPAKOJUMS – BEZ ZILĀ RĀMJA – 80 mg/10 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna bezilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 iepakojumus saturoša multi-iepakojuma daļa, katra satur 90 x 1 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onduarp 80 mg/10 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

APVIENOTU 360 TABLEŠU MULTI-IEPAKOJUMU (4 IEPAKOJUMI PA 90 X 1 TABLETĒM) ĀRĒJAIS MARKĒJUMS – AR ZILO RĀMI – 80 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (amlodipīna bezilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 iepakojumus saturošs multi-iepakojums, katrs satur 90 x 1 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onduarp 80 mg/10 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

7 tablešu blisters – 80 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Vienas devas blisters ar 10 tabletēm – 80 mg/10 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onduarp 80 mg/10 mg tabletes
telmisartan/amlodipine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (Logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Onduarp 40 mg/5 mg tabletes
Telmisartan/Amlodipine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Onduarp un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Onduarp lietošanas
3. Kā lietot Onduarp
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Onduarp
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Onduarp un kādam nolūkam tās lieto

Onduarp tabletes satur divas aktīvās vielas, ko sauc par telmisartānu un amlodipīnu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt Jūsu paaugstināto asinsspiedienu:

- telmisartāns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”.

Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Telmisartāns darbojas, blokējot angiotenzīna II iedarbību.

- amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „kalcijs kanālu blokatoriem”. Amlodipīns pārtrauc kalcija ieplūšanu asinsvadu sienā, kas pārtrauc asinsvadu sašaurināšanos.

Tas nozīmē, ka šīs abas aktīvās vielas darbojas kopā, lai pārtrauktu asinsvadu sašaurināšanos. Līdz ar to asinsvadu sienai atslābst, un asinsspiediens pazeminās.

Onduarp lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

- pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts ar amlodipīnu;
- pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņem telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā un kuri ērtības labad vēlas to vieta lietot tādas pašas devas vienā tabletē.

Paaugstināts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos, kas rada pacientiem nopietnu traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspējas, insulta vai akluma, risku.

Paaugstināts asinsspiediens parasti neizraisa simptomus, līdz nav radies bojājums. Tādēļ ir svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārbaudītu, vai tas ir normāls.

2. Kas jāzina pirms Onduarp lietošanas

Nelietojiet Onduarp šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai amlodipīnu, vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām dihidropiridīna tipa zālēm (kalcijs kanālu blokatora paveids).

- Ja Jums ir grūtniecība ilgāk par 3 mēnešiem. (No Onduarp lietošanas vēlams izvairīties arī agrīnā grūtniecības laikā - Skatīt sadaļas „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība”).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žultsceļu nosprostojums (žults izplūdes traucējumi no aknām un žultspūšļa).
- Ja Jums ir stipri pazemināts asinsspiediens (arī šoks).
- Ja Jums ir maza sirds izsviede nopietnas sirds slimības dēļ.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs lietojat Rasilez.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Onduarp lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai pārstādīta niere.
- Nieru artēriju stenoze (vienas vai abu nieru asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā vienlaikus ar dažādu asinīs esošu minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Zems asinsspiediens (hipotensija), kas var rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums no organisma) vai sāls deficīts diurētiskas terapijas („urīndzenošo tablešu”) lietošanas, mazsāls diētas ievērošanas, caurejas vai vemšanas dēļ.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Diabēts.
- Aortas sašaurināšanās (aortas stenoze).
- Ar sirdi saistītas sāpes krūtīs, arī miera stāvoklī vai pie minimālas slodzes (nestabila stenokardija).
- Sirdslēkme pēdējo četru nedēļu laikā.

Konsultējieties ar ārstu pirms Onduarp lietošanas:

- Ja Jūs lietojat Rasilez (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Ja Jūs lietojat digoksīnu.

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkozes, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Onduarp.

Bērni un pusaudži

Onduarp lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Onduarp

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāmaina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus ar Onduarp.

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (noteiktas „urīndzenošās tabletes”).
- AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru blokatori, renīna inhibitori.
- NPL (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis.

- Rifampicīns, asinszāle.
- Zāles, ko lieto HIV/AIDS (piemēram, ritonavīrs) vai sēnīšinfekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols).
- Eritromicīns (antibiotika).
- Diltiazems (sirds zāles).
- Simvastatīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Rasilez (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Digoksīns.

Tāpat kā citu asinsspiedienu pazeminošu zāļu, arī Onduarp iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Onduarp var pastiprināt citu asinsspiediena ārstēšanai izmantoto zāļu vai zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, baklofēna, amifostīna, neuroleptisku zāļu vai antidepresantu) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Vēl vairāk asinsspiedienu var pazemināt alkohola lietošana. Jūs to varat sajūst kā reiboni pieceļoties.

Onduarp lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. sadaļu.

Onduarp vienlaicīga lietošana ar greipfrūtiem un greipfrūtu sulu nav ieteicama. Tas tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula dažiem pacientiem var paaugstināt aktīvās vielas (amlodipīna) līmeni asinīs un var pastiprināties Onduarp asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums ir iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Ārsts Jums parasti ieteiks pārtraukt Onduarp lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka esat stāvoklī un norādīs Jums lietot citas zāles Onduarp vietā. Onduarp nav ieteicama lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc 3 grūtniecības mēneša, jo tā var izraisīt nopietnu kaitējumu bērnam, ja to lieto pēc trešā grūtniecības mēneša.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai grasāties to sākt darīt. Onduarp nav ieteicama lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts var izvēlēties citu ārstēšanas līdzekli, ja Jūs vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai dzimis priekšlaikus.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem, ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Onduarp satur sorbītu.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat dažus cukurus, sazinieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. Kā lietot Onduarp

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Centieties lietot tableti aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Izņemiet Onduarp tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Jūs varat lietot Onduarp ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, parastā deva nedrīkst pārsniegt vienu 40 mg/5 mg tableti vai vienu 40 mg/10 mg tableti dienā.

Ja esat lietojis Onduarp vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jums var pazemināties asinsspiediens un būt ātra sirdsdarbība. Ziņots arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, pavājinātu nieru darbību, arī nieru mazspēju, izteikti un ilgstoši pazeminātu asinsspiedienu, arī šoku un nāvi.

Ja esat aizmirsis lietot Onduarp

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties un pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā ierasts. Ja esat aizmirsis ieņemt tableti vienu dienu, ieņemiet parasto devu nākamā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķās aizmirstās devas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Onduarp

Svarīgi lietot Onduarp katru dienu, līdz Jūs, ārsts iesaka rīkoties citādāk. Ja Jums šķiet, ka Onduarp darbojas pārāk stipri vai vāji, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Sepse (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Onduarp gadījumā.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):
reibonis, potīšu pietūkums (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

miegainība, migrēna, galvassāpes, dūstīšanas sajūta vai nejūtīgums plaukstās vai pēdās, galvas reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība, sirdsklauves (sirdspukstu izjūta), zems asinsspiediens (hipotensija), reibonis pieceloties stāvus (ortostatiska hipotensija), pietūkums, klepus, kuņģa sāpes (sāpes vēderā), caureja, slikta dūša (nelabums), nieze, locītavu sāpes, muskuļu krampji, muskuļu sāpes, nespēja sasniegt erekciju, vājums, sāpes krūtīs, nogurums, tūska, palielināts aknu enzīmu līmenis.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

urīnpūšļa infekcija, nomāktības sajūta (depresija), trauksmes sajūta, bezmiegs, ģībonis, plaukstu un pēdu nervu bojājums, nervu jutības samazināšanās, garšas sajūtas traucējumi, trīce, vemšana, palielinātas smaganas, nepatīkama sajūta vēderā, sausums mutē, ekzēma (ādas slimība), ādas apsārtums, izsitumi, muguras sāpes, sāpes kājās, nepieciešamība urinēt naktī, slikta pašsajūta (savārgums), palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Šādas blakusparādības novērotas, lietojot sastāvdaļas telmisartānu vai amlodipīnu, un var rasties arī lietojot Onduarp:

Telmisartāns

Pacientiem, kas lieto tikai telmisartānu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis asinīs, elpas trūkums, vēdera uzpūšanās, pastiprināta svīšana, nieru bojājums, ieskaitot akūtu nieru mazspēju, palielināts kreatinīna līmenis.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), redzes traucējumi, ātra sirdsdarbība, gremošanas traucējumi, aknu darbības izmaiņas*, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, cīpslu iekaisums, gripai līdzīga slimība (piemēram, muskuļu sāpes, slikta vispārējā pašsajūta), samazināts hemoglobīna (asins olbaltumvielas) līmenis, palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs.

* Visbiežāk aknu bojājumi/aknu darbības traucējumi novēroti pēc-mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, vēdera izejas pārmaiņas, matu izkrišana, neparasta zilumu veidošanās un asiņošana (sarkano asins šūnu bojājums), ādas krāsas pārmaiņas, pastiprināta svīšana, apgrūtināta urinēšana, pastiprināta vajadzība urinēt, īpaši naktī, krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

apjukums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems

asinsspiediens), paaugstināts cukura līmenis asinīs, nekontrolējama raustīšanās vai saraustītas kustības, sirdslēkme, neregulāra sirdsdarbība, asinsvadu iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), aknu iekaisums, dzeltena āda (dzelte), palielināts aknu enzīmu līmenis ar dzelti, strauja ādas un gļotādu pietūkšana (angioneirotiska tūska), smagas ādas reakcijas, nātrene, smagas alerģiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms), palielināta ādas jutība pret sauli.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Onduarp

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Onduarp pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma. Izņemiet Onduarp tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Onduarp satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un amlodipīns. Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (bezilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzila FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, preželatinizēta ciete, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420).

Onduarp ārējais izskats un iepakojums

Onduarp 40 mg/5 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas divslāņu tabletes ar iegravētu preparāta kodu A1 vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē.

Onduarp ir pieejamas kastītē pa 28 tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Onduarp 40 mg/10 mg tabletes
Telmisartan/Amlodipine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Onduarp un kādam nolūkam tās lieto
4. Kas jāzina pirms Onduarp lietošanas
5. Kā lietot Onduarp
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Onduarp
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR Kas ir Onduarp un kādam nolūkam tās lieto

Onduarp tabletes satur divas aktīvās vielas, ko sauc par telmisartānu un amlodipīnu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt Jūsu paaugstināto asinsspiedienu:

- telmisartāns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”.

Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Telmisartāns darbojas, blokējot angiotenzīna II iedarbību.

- amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „kalcijs kanālu blokatoriem”. Amlodipīns pārtrauc kalcija ieplūšanu asinsvadu sienā, kas pārtrauc asinsvadu sašaurināšanos.

Tas nozīmē, ka šīs abas aktīvās vielas darbojas kopā, lai pārtrauktu asinsvadu sašaurināšanos. Līdz ar to asinsvadu sienai atslābst, un asinsspiediens pazeminās.

Onduarp lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

- pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts ar amlodipīnu;
- pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņem telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā un kuri ērtības labad vēlas to vieta lietot tādas pašas devas vienā tabletē.

Paaugstināts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos, kas rada pacientiem nopietnu traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspējas, insulta vai akluma, risku.

Paaugstināts asinsspiediens parasti neizraisa simptomus, līdz nav radies bojājums. Tādēļ ir svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārbaudītu, vai tas ir normāls.

2. Kas jāzina pirms Onduarp lietošanas

Nelietojiet Onduarp šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai amlodipīnu, vai kādu citu (6.sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām dihidropiridīna tipa zālēm (kalcijs kanālu blokatora paveids).

- Ja Jums ir grūtniecība ilgāk par 3 mēnešiem. (No Onduarp lietošanas vēlams izvairīties arī agrīnā grūtniecības laikā - Skatīt sadaļas „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība”).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žultsceļu nosprostojums (žults izplūdes traucējumi no aknām un žultspūšļa).
- Ja Jums ir stipri pazemināts asinsspiediens (arī šoks).
- Ja Jums ir maza sirds izsviede nopietnas sirds slimības dēļ.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs lietojat Rasilez.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Onduarp lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai pārstādīta niere.
- Nieru artēriju stenoze (vienas vai abu nieru asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā vienlaikus ar dažādu asinīs esošu minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Zems asinsspiediens (hipotensija), kas var rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums no organisma) vai sāls deficīts diurētiskas terapijas („urīndzenošo tablešu”) lietošanas, mazsāls diētas ievērošanas, caurejas vai vemšanas dēļ.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Diabēts.
- Aortas sašaurināšanās (aortas stenoze).
- Ar sirdi saistītas sāpes krūtīs, arī miera stāvoklī vai pie minimālas slodzes (nestabila stenokardija).
- Sirdslēkme pēdējo četru nedēļu laikā.

Konsultējieties ar ārstu pirms Onduarp lietošanas:

- Ja Jūs lietojat Rasilez (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Ja Jūs lietojat digoksīnu.

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkozes, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Onduarp.

Bērni un pusaudži

Onduarp lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Onduarp

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis, vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāmaina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus ar Onduarp.

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (noteiktas „urīndzenošās tabletes”).
- AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru blokatori, renīna inhibitori.
- NPL (nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis

- Rifampicīns, asinszāle.
- Zāles, ko lieto HIV/AIDS (piemēram, ritonavīrs) vai sēnīšinfekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols).
- Eritromicīns (antibiotika).
- Diltiazems (sirds zāles).
- Simvastatīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Rasilez (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Digoksīns.

Tāpat kā citu asinsspiedien pazeminošu zāļu, arī Onduarp iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Onduarp var pastiprināt citu asinsspiediena ārstēšanai izmantoto zāļu vai zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, baklofēna, amifostīna, neuroleptisku zāļu vai antidepresantu) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Vēl vairāk asinsspiedienu var pazemināt alkohola lietošana. Jūs to varat sajūst kā reiboni pieceļoties.

Onduarp lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3.sadaļu.

Onduarp vienlaicīga lietošana ar greipfrūtiem un greipfrūtu sulu nav ieteicama. Tas tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula dažiem pacientiem var paaugstināt aktīvās vielas (amlodipīna) līmeni asinīs un var pastiprināties Onduarp asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums ir iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Ārsts Jums parasti ieteiks pārtraukt Onduarp lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka esat stāvoklī un norādīs Jums lietot citas zāles Onduarp vietā. Onduarp nav ieteicama lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc 3 grūtniecības mēneša, jo tā var izraisīt nopietnu kaitējumu bērnam, ja to lieto pēc trešā grūtniecības mēneša.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai grasāties to sākt darīt. Onduarp nav ieteicama lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts var izvēlēties citu ārstēšanas līdzekli, ja Jūs vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai dzimis priekšlaikus.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem, ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Onduarp satur sorbītu.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat dažus cukurus, sazinieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. Kā lietot Onduarp

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiē ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Centieties lietot tableti aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Izņemiet Onduarp tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Jūs varat lietot Onduarp ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, parastā deva nedrīkst pārsniegt vienu 40 mg/5 mg tableti vai vienu 40 mg/10 mg tableti dienā.

Ja esat lietojis Onduarp vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jums var pazemināties asinsspiediens un būt ātra sirdsdarbība. Ziņots arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, pavājinātu nieru darbību, arī nieru mazspēju, izteikti un ilgstoši pazeminātu asinsspiedienu, arī šoku un nāvi.

Ja esat aizmirsis lietot Onduarp

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties un pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā ierasts. Ja esat aizmirsis ieņemt tableti vienu dienu, ieņemiet parasto devu nākamā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķās aizmirstās devas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Onduarp

Svarīgi lietot Onduarp katru dienu, līdz Jūsu ārsts iesaka rīkoties citādāk. Ja Jums šķiet, ka Onduarp darbojas pārāk stipri vai vāji, jautājiē savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiē savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Onduarp var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Sepse (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Onduarp gadījumā.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):
reibonis, potīšu pietūkums (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem)

miegainība, migrēna, galvassāpes, durstīšanas sajūta vai nejūtīgums plaukstās vai pēdās, galvas reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība, sirdsklauves (sirdspukstu izjūta), zems asinsspiediens (hipotensija), reibonis pieceloties stāvus (ortostatiska hipotensija), pietūkums, klepus, kuņģa sāpes (sāpes vēderā), caureja, slikta dūša (nelabums), nieze, locītavu sāpes, muskuļu krampji, muskuļu sāpes, nespēja sasniegt erekciju, vājums, sāpes krūtīs, nogurums, tūska, palielināts aknu enzīmu līmenis.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

urīnpūšļa infekcija, nomāktības sajūta (depresija), trauksmes sajūta, bezmiegs, ģībonis, plaukstu un pēdu nervu bojājums, nervu jutības samazināšanās, garšas sajūtas traucējumi, trīce, vemšana, palielinātas smaganas, nepatīkama sajūta vēderā, sausums mutē, ekzēma (ādas slimība), ādas apsārtums, izsitumi, muguras sāpes, sāpes kājās, nepieciešamība urinēt naktī, slikta pašsajūta (savārgums), palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Šādas blakusparādības novērotas, lietojot sastāvdaļas telmisartānu vai amlodipīnu, un var rasties arī lietojot Ondupar:

Telmisartāns

Pacientiem, kas lieto tikai telmisartānu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem)

urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis asinīs, elpas trūkums, vēdera uzpūšanās, pastiprināta svīšana, nieru bojājums, ieskaitot akūtu nieru mazspēju, palielināts kreatinīna līmenis.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), redzes traucējumi, ātra sirdsdarbība, gremošanas traucējumi, aknu darbības izmaiņas*, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, čīpslu iekaisums, gripai līdzīga slimība (piemēram, muskuļu sāpes, slikta vispārējā pašsajūta), samazināts hemoglobīna (asins olbaltumvielas) līmenis, palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs.

* Visbiežāk aknu bojājumi/aknu darbības traucējumi novēroti pēc-mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, vēdera izejas pārmaiņas, matu izkrišana, neparasta zilumu veidošanās un asiņošana (sarkano asins šūnu bojājums), ādas krāsas pārmaiņas, pastiprināta svīšana, apgrūtināta urinēšana, pastiprināta vajadzība urinēt, īpaši naktī, krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

apjukums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), paaugstināts cukura līmenis asinīs, nekontrolējama raustīšanās vai saraustītās

kustības, sirdslēkme, neregulāra sirdsdarbība, asinsvadu iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), aknu iekaisums, dzeltena āda (dzelte), palielināts aknu enzīmu līmenis ar dzelti, strauja ādas un gļotādu pietūkšana (angioneirotiska tūska), smagas ādas reakcijas, nātrene, smagas alerģiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms), palielināta ādas jutība pret sauli.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Onduarp

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma. Izņemiet Onduarp tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Onduarp satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un amlodipīns. Katra tablete satur 40 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (bezilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzila FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, prežlatinizēta ciete, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420).

Onduarp ārējais izskats un iepakojums

Onduarp 40 mg/10 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas divslāņu tabletes ar iegravētu preparāta kodu A2 vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē.

Onduarp ir pieejamas kastītē pa 28 tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Onduarp 80 mg/5 mg tabletes
Telmisartan/Amlodipine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Onduarp un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Onduarpa lietošanas
3. Kā lietot Onduarp
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Onduarp
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Onduarp un kādam nolūkam tās lieto

Onduarp tabletes satur divas aktīvās vielas, ko sauc par telmisartānu un amlodipīnu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt Jūsu paaugstināto asinsspiedienu:

- telmisartāns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”.

Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Telmisartāns darbojas, blokējot angiotenzīna II iedarbību.

- amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „kalciķa kanālu blokatoriem”. Amlodipīns pārtrauc kalcija ieplūšanu asinsvadu sienā, kas pārtrauc asinsvadu sašaurināšanos.

Tas nozīmē, ka šīs abas aktīvās vielas darbojas kopā, lai pārtrauktu asinsvadu sašaurināšanos. Līdz ar to asinsvadu sienas atslābst, un asinsspiķiens pazeminās.

Onduarp lieto paaugstināta asinsspiķiena ārstēšanai

- pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiķiens nav pietiekami kontrolēts ar amlodipīnu;

- pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņem telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā un kuri ērtības labad vēlas to vietā lietot tādas pašas devas vienā tabletē.

Paaugstināts asinsspiķiens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos, kas rada pacientiem nopietnu traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspējas, insulta vai akluma, risku.

Paaugstināts asinsspiķiens parasti neizraisa simptomus, līdz nav radies bojājums. Tādēļ ir svarīgi regulāri mērīt asinsspiķiedienu, lai pārbaudītu, vai tas ir normāls.

2. Kas jāzina pirms Onduarpa lietošanas

Nelietojiet Onduarp šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai amlodipīnu, vai kādu citu (6.sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām dihidropiridīna tipa zālēm (kalcija kanālu blokatora paveids).

- Ja Jums ir grūtniecība ilgāk par 3 mēnešiem. (No Onduarp lietošanas vēlams izvairīties arī agrīnā grūtniecības laikā - Skatīt sadaļas „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība”).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žultsceļu nosprostojums (žults izplūdes traucējumi no aknām un žultspūšļa).
- Ja Jums ir stipri pazemināts asinsspiediens (arī šoks).
- Ja Jums ir maza sirds izsviede nopietnas sirds slimības dēļ.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs lietojat Rasilez.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Onduarp lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai pārstādīta niere.
- Nieru artēriju stenoze (vienas vai abu nieru asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā vienlaikus ar dažādu asinīs esošu minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Zems asinsspiediens (hipotensija), kas var rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums no organisma) vai sāls deficīts diurētiskas terapijas („urīndzenošo tablešu”) lietošanas, mazsāls diētas ievērošanas, caurejas vai vemšanas dēļ.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Diabēts.
- Aortas sašaurināšanās (aortas stenoze).
- Ar sirdi saistītas sāpes krūtīs, arī miera stāvoklī vai pie minimālas slodzes (nestabila stenokardija).
- Sirdslēkme pēdējo četru nedēļu laikā.

Konsultējieties ar ārstu pirms Onduarp lietošanas:

- Ja Jūs lietojat Rasilez (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Ja Jūs lietojat digoksīnu.

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkozes, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Onduarp.

Bērni un pusaudži

Onduarp lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Onduarp

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāmaina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus ar Onduarp.

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (noteiktas „urīndzenošās tabletes”).
- AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru blokatori, renīna inhibitori.
- NPL (nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis.

- Rifampicīns, asinszāle.
- Zāles, ko lieto HIV/AIDS (piemēram, ritonavīrs) vai sēnīšinfekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols).
- Eritromicīns (antibiotika).
- Diltiazems (sirds zāles).
- Simvastatīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Rasilez (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Digoksīns.

Tāpat kā citu asinsspiedien pazeminošu zāļu, arī Onduarp iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Onduarp var pastiprināt citu asinsspiediena ārstēšanai izmantoto zāļu vai zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, baklofēna, amifostīna, neuroleptisku zāļu vai antidepresantu) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Vēl vairāk asinsspiedienu var pazemināt alkohola lietošana. Jūs to varat sajukt kā reiboni pieceļoties.

Onduarp lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3.sadaļu.

Onduarp vienlaicīga lietošana ar greipfrūtiem un greipfrūtu sula nav ieteicama. Tas tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula dažiem pacientiem var paaugstināt aktīvās vielas (amlodipīna) līmeni asinīs un var pastiprināties Onduarp asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums ir iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Ārsts Jums parasti ieteiks pārtraukt Onduarp lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka esat stāvoklī un norādīs Jums lietot citas zāles Onduarp vietā. Onduarp nav ieteicama lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc 3 grūtniecības mēneša, jo tā var izraisīt nopietnu kaitējumu bērnam, ja to lieto pēc trešā grūtniecības mēneša.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai grasāties to sākt darīt. Onduarp nav ieteicama lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts var izvēlēties citu ārstēšanas līdzekli, ja Jūs vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai dzimis priekšlaikus.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem, ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Onduarp satur sorbītu.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat dažus cukurus, sazinieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. Kā lietot Onduarp

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaitdriību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Centieties lietot tableti aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Izņemiet Onduarp tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Jūs varat lietot Onduarp ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, parastā deva nedrīkst pārsniegt vienu 40 mg/5 mg tableti vai vienu 40 mg/10 mg tableti dienā.

Ja esat lietojis Onduarp vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jums var pazemināties asinsspiediens un būt ātra sirdsdarbība. Ziņots arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, pavājinātu nieru darbību, arī nieru mazspēju, izteikti un ilgstoši pazeminātu asinsspiedienu, arī šoku un nāvi.

Ja esat aizmirsis lietot Onduarp

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties un nē, tam turpiniet zāļu lietošanu kā ierasts. Ja esat aizmirsis ieņemt tableti vienu dienu, ieņemiet parasto devu nākamā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķās aizmirstās devas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Onduarp

Svarīgi lietot Onduarp katru dienu, līdz Jūs, ārsts iesaka rīkoties citādāk. Ja Jums šķiet, ka Onduarp darbojas pārāk stipri vai vāji, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Sepse (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Onduarp gadījumā.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):
reibonis, potīšu pietūkums (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

miegainība, migrēna, galvassāpes, dūstīšanas sajūta vai nejūtīgums plaukstās vai pēdās, galvas reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība, sirdsklauves (sirdspukstu izjūta), zems asinsspiediens (hipotensija), reibonis pieceloties stāvus (ortostatiska hipotensija), pietūkums, klepus, kuņģa sāpes (sāpes vēderā), caureja, slikta dūša (nelabums), nieze, locītavu sāpes, muskuļu krampji, muskuļu sāpes, nespēja sasniegt erekciju, vājums, sāpes krūtīs, nogurums, tūska, palielināts aknu enzīmu līmenis.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

urīnpūšļa infekcija, nomāktības sajūta (depresija), trauksmes sajūta, bezmiegs, ģībonis, plaukstu un pēdu nervu bojājums, nervu jutības samazināšanās, garšas sajūtas traucējumi, trīce, vemšana, palielinātas smaganas, nepatīkama sajūta vēderā, sausums mutē, ekzēma (ādas slimība), ādas apsārtums, izsitumi, muguras sāpes, sāpes kājās, nepieciešamība urinēt naktī, slikta pašsajūta (savārgums), palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Šādas blakusparādības novērotas, lietojot sastāvdaļas telmisartānu vai amlodipīnu, un var rasties arī lietojot Onduarp:

Telmisartāns

Pacientiem, kas lieto tikai telmisartānu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis asinīs, elpas trūkums, vēdera uzpūšanās, pastiprināta svīšana, nieru bojājums, ieskaitot akūtu nieru mazspēju, palielināts kreatinīna līmenis.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), redzes traucējumi, ātra sirdsdarbība, gremošanas traucējumi, aknu darbības izmaiņas*, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, čīpslu iekaisums, gripai līdzīga slimība (piemēram, muskuļu sāpes, slikta vispārējā pašsajūta), samazināts hemoglobīna (asins olbaltumvielas) līmenis, palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs.

* Visbiežāk aknu bojājumi/aknu darbības traucējumi novēroti pēc-mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, vēdera izejas pārmaiņas, matu izkrišana, neparasta zilumu veidošanās un asiņošana (sarkano asins šūnu bojājums), ādas krāsas pārmaiņas, pastiprināta svīšana, apgrūtināta urinēšana, pastiprināta vajadzība urinēt, īpaši naktī, krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

apjukums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), paaugstināts cukura līmenis asinīs, nekontrolējama raustīšanās vai saraustītās

kustības, sirdslēkme, neregulāra sirdsdarbība, asinsvadu iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), aknu iekaisums, dzeltena āda (dzelte), palielināts aknu enzīmu līmenis ar dzelti, strauja ādas un gļotādu pietūkšana (angioneirotiska tūska), smagas ādas reakcijas, nātrene, smagas alerģiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms), palielināta ādas jutība pret sauli.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Onduarp

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma. Izņemiet Onduarp tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Onduarp satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un amlodipīns. Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 5 mg amlodipīna (bezilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzila FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, prežlatinizēta ciete, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420).

Onduarp ārējais izskats un iepakojums

Onduarp 80 mg/5 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas divslāņu tabletes ar iegravētu preparāta kodu A3 vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē..

Onduarp ir pieejamas kastītē pa 28 tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros un kastītē pa 360 (4 x 90 x 1) tabletēm alumīnija/alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Onduarp 80 mg/10 mg tabletes
Telmisartan/Amlodipine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Onduarp un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Onduarp lietošanas
3. Kā lietot Onduarp
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Onduarp
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Onduarp un kādam nolūkam tās lieto

Onduarp tabletes satur divas aktīvās vielas, ko sauc par telmisartānu un amlodipīnu. Abas šīs vielas palīdz kontrolēt Jūsu paaugstināto asinsspiedienu:

- telmisartāns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „angiotenzīna-II receptoru antagonistiem”.

Angiotenzīns II ir viela, kas veidojas organismā un izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Telmisartāns darbojas, blokējot angiotenzīna II iedarbību.

- amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par „kalcijs kanālu blokatoriem”. Amlodipīns pārtrauc kalcija ieplūšanu asinsvadu sienā, kas pārtrauc asinsvadu sašaurināšanos.

Tas nozīmē, ka šīs abas aktīvās vielas darbojas kopā, lai pārtrauktu asinsvadu sašaurināšanos. Līdz ar to asinsvadu sienai atslābst, un asinsspiediens pazeminās.

Onduarp lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai

- pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens nav pietiekami kontrolēts ar amlodipīnu;
- pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņem telmisartānu un amlodipīnu atsevišķu tablešu veidā un kuri ērtības labad vēlas to vieta lietot tādas pašas devas vienā tabletē.

Paaugstināts asinsspiediens, ja to neārstē, var bojāt asinsvadus vairākos orgānos, kas rada pacientiem nopietnu traucējumu, piemēram, sirdslēkmes, sirds vai nieru mazspējas, insulta vai akluma, risku.

Paaugstināts asinsspiediens parasti neizraisa simptomus, līdz nav radies bojājums. Tādēļ ir svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārbaudītu, vai tas ir normāls.

2. Pirms Onduarp lietošanas

Nelietojiet Onduarp šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai amlodipīnu, vai kādu citu (6.sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret citām dihidropiridīna tipa zālēm (kalcijs kanālu blokatora paveids).

- Ja Jums ir grūtniecība ilgāk par 3 mēnešiem. (No Onduarp lietošanas vēlams izvairīties arī agrīnā grūtniecības laikā - Skatīt sadaļas „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība”).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai žultsceļu nosprostojums (žults izplūdes traucējumi no aknām un žultspūšļa).
- Ja Jums ir stipri pazemināts asinsspiediens (arī šoks).
- Ja Jums ir maza sirds izsviede nopietnas sirds slimības dēļ.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs lietojat Rasilez.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Onduarp lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no šiem traucējumiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai pārstādīta niere.
- Nieru artēriju stenoze (vienas vai abu nieru asinsvadu sašaurinājums).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā vienlaikus ar dažādu asinīs esošu minerālvielu līdzsvara traucējumiem).
- Zems asinsspiediens (hipotensija), kas var rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs šķidruma zudums no organisma) vai sāls deficīts diurētiskas terapijas („urīndzenošo tablešu”) lietošanas, mazsāls diētas ievērošanas, caurejas vai vemšanas dēļ.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Diabēts.
- Aortas sašaurināšanās (aortas stenoze).
- Ar sirdi saistītas sāpes krūtīs, arī miera stāvoklī vai pie minimālas slodzes (nestabila stenokardija).
- Sirdslēkme pēdējo četru nedēļu laikā.

Konsultējieties ar ārstu pirms Onduarp lietošanas:

- Ja Jūs lietojat Rasilez (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Ja Jūs lietojat digoksīnu.

Ja Jums tiek veikta operācija vai narkozes, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Onduarp.

Bērni un pusaudži

Onduarp lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Onduarp

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt jāmaina šo citu zāļu deva vai jāveic citi piesardzības pasākumi. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas īpaši attiecas uz tālāk minētajām zālēm, kas tiek lietotas vienlaikus ar Onduarp.

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (noteiktas „urīndzenošās tabletes”).
- AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru blokatori, renīna inhibitori.
- NPL (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis.

- Rifampicīns, asinszāle.
- Zāles, ko lieto HIV/AIDS (piemēram, ritonavīrs) vai sēnīšinfekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols).
- Eritromicīns (antibiotika).
- Diltiazems (sirds zāles).
- Simvastatīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Rasilez (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).
- Digoksīns.

Tāpat kā citu asinsspiedien pazeminošu zāļu, arī Onduarp iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat NPL (nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, acetilsalicilskābi vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Onduarp var pastiprināt citu asinsspiediena ārstēšanai izmantoto zāļu vai zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu (piemēram, baklofēna, amifostīna, neuroleptisku zāļu vai antidepresantu) asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Vēl vairāk asinsspiedienu var pazemināt alkohola lietošana. Jūs to varat sajukt kā reiboni pieceļoties.

Onduarp lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3.sadaļu.

Onduarp vienlaicīga lietošana ar greipfrūtiem un greipfrūtu sula nav ieteicama. Tas tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula dažiem pacientiem var paaugstināt aktīvās vielas (amlodipīna) līmeni asinīs un var pastiprināties Onduarp asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs domājat, ka Jums ir iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Ārsts Jums parasti ieteiks pārtraukt Onduarp lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka esat stāvoklī un norādīs Jums lietot citas zāles Onduarp vietā. Onduarp nav ieteicama lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc 3 grūtniecības mēneša, jo tā var izraisīt nopietnu kaitējumu bērnam, ja to lieto pēc trešā grūtniecības mēneša.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai grasāties to sākt darīt. Onduarp nav ieteicama lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts var izvēlēties citu ārstēšanas līdzekli, ja Jūs vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai dzimis priekšlaikus.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem, ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, var rasties tādas blakusparādības kā ģībonis, miegainība, reibonis vai griešanās sajūta (vertigo). Ja Jums rodas šādas blakusparādības, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Onduarp satur sorbītu.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat dažus cukurus, sazinieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. Kā lietot Onduarp

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Centieties lietot tableti aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Izņemiet Onduarp tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Jūs varat lietot Onduarp ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, parastā deva nedrīkst pārsniegt vienu 40 mg/5 mg tableti vai vienu 40 mg/10 mg tableti dienā.

Ja esat lietojis Onduarp vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jums var pazemināties asinsspiediens un būt ātra sirdsdarbība. Ziņots arī par lēnu sirdsdarbību, reiboni, pavājinātu nieru darbību, arī nieru mazspēju, izteikti un ilgstoši pazeminātu asinsspiedienu, arī šoku un nāvi.

Ja esat aizmirsis lietot Onduarp

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties un pēc tam turpiniet zāļu lietošanu kā ierasts. Ja esat aizmirsis ieņemt tableti vienu dienu, ieņemiet parasto devu nākamā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķās aizmirstās devas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Onduarp

Svarīgi lietot Onduarp katru dienu, līdz Jūsu ārsts iesaka rīkoties citādāk. Ja Jums šķiet, ka Onduarp darbojas pārāk stipri vai vāji, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

Sepse (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli. Paaugstināta sepses sastopamība tika novērota tikai telmisartānam, taču to nevar izslēgt Onduarp gadījumā.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):
reibonis, potīšu pietūkums (tūska).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

miegainība, migrēna, galvassāpes, dūstīšanas sajūta vai nejūtīgums plaukstās vai pēdās, galvas reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība, sirdsklauves (sirdspukstu izjūta), zems asinsspiediens (hipotensija), reibonis pieceloties stāvus (ortostatiska hipotensija), pietūkums, klepus, kuņģa sāpes (sāpes vēderā), caureja, slikta dūša (nelabums), nieze, locītavu sāpes, muskuļu krampji, muskuļu sāpes, nespēja sasniegt erekciju, vājums, sāpes krūtīs, nogurums, tūska, palielināts aknu enzīmu līmenis.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

urīnpūšļa infekcija, nomāktības sajūta (depresija), trauksmes sajūta, bezmiegs, ģībonis, plaukstu un pēdu nervu bojājums, nervu jutības samazināšanās, garšas sajūtas traucējumi, trīce, vemšana, palielinātas smaganas, nepatīkama sajūta vēderā, sausums mutē, ekzēma (ādas slimība), ādas apsārtums, izsitumi, muguras sāpes, sāpes kājās, nepieciešamība urinēt naktī, slikta pašsajūta (savārgums), palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Šādas blakusparādības novērotas, lietojot sastāvdaļas telmisartānu vai amlodipīnu, un var rasties arī lietojot Ondupar:

Telmisartāns

Pacientiem, kas lieto tikai telmisartānu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), augsts kālija līmenis asinīs, elpas trūkums, vēdera uzpūšanās, pastiprināta svīšana, nieru bojājums, ieskaitot akūtu nieru mazspēju, palielināts kreatinīna līmenis.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), redzes traucējumi, ātra sirdsdarbība, gremošanas traucējumi, aknu darbības izmaiņas*, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, čīpslu iekaisums, gripai līdzīga slimība (piemēram, muskuļu sāpes, slikta vispārējā pašsajūta), samazināts hemoglobīna (asins olbaltumvielas) līmenis, palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs.

* Visbiežāk aknu bojājumi/aknu darbības traucējumi novēroti pēc-mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību.

Amlodipīns

Pacientiem, kas lieto tikai amlodipīnu, ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

garastāvokļa pārmaiņas, redzes traucējumi, zvanīšana ausīs, elpas trūkums, šķaudīšana/iesnas, vēdera izejas pārmaiņas, matu izkrišana, neparasta zilumu veidošanās un asiņošana (sarkano asins šūnu bojājums), ādas krāsas pārmaiņas, pastiprināta svīšana, apgrūtināta urinēšana, pastiprināta vajadzība urinēt, īpaši naktī, krūšu palielināšanās vīriešiem, sāpes, ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

apjukums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10000 lietotājiem):

samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), paaugstināts cukura līmenis asinīs, nekontrolējama raustīšanās vai saraustītās

kustības, sirdslēkme, neregulāra sirdsdarbība, asinsvadu iekaisums, aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), aknu iekaisums, dzeltena āda (dzelte), palielināts aknu enzīmu līmenis ar dzelti, strauja ādas un gļotādu pietūkšana (angioneirotiska tūska), smagas ādas reakcijas, nātrene, smagas alerģiskas reakcijas ar pūšļveida ādas un gļotādu izsitumiem (eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms), palielināta ādas jutība pret sauli.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Onduarp

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma. Izņemiet Onduarp tableti no blistera tikai tieši pirms lietošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojum saturs un cita informācija

Ko Onduarp satur

- Aktīvās vielas ir telmisartāns un amlodipīns. Katra tablete satur 80 mg telmisartāna un 10 mg amlodipīna (bezilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, briljantzila FCF (E 133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, kukurūzas ciete, meglumīns, mikrokristāliska celuloze, povidons K25, preželatinizēta ciete, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420).

Onduarp ārējais izskats un iepakojums

Onduarp 80 mg/10 mg tabletes ir zilas un baltas ovālas formas divslāņu tabletes ar iegravētu preparāta kodu A4 vienā pusē un uzņēmuma logo otrā pusē.

Onduarp ir pieejamas kastītē pa 28 tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros un kastītē pa 360 (4 x 90 x 1) tabletēm alumīnija/alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas