

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teldipin, 40 mg/5 mg tabletid
Teldipin, 40 mg/10 mg tabletid
Teldipin, 80 mg/5 mg tabletid
Teldipin, 80 mg/10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Teldipin 40 mg/5 mg tabletid

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

Teldipin 40 mg/10 mg tabletid

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

Teldipin 80 mg/5 mg tabletid

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

Teldipin 80 mg/10 mg tabletid

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

INN. *Telmisartanum, amlodipinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Teldipin 40 mg/5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 57 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) ja 146,54 mg sorbitooli.

Teldipin 40 mg/10 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 57 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) ja 146,54 mg sorbitooli.

Teldipin 80 mg/5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 114 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) ja 293,08 mg sorbitooli.

Teldipin 80 mg/10 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 114 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) ja 293,08 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

40 mg/5 mg: ovaalsed, kergelt kaksikkumerad, kahekihilised tabletid. Tableti üks külg on pruunikaskollane, marmorjas. Tableti teine külg on valge või peaaegu valge ja graveeringuga „K3“. Mõõdud: 16 mm x 8,5 mm.

40 mg/10 mg: ovaalsed, kergelt kaksikkumerad, kahekihilised tabletid. Tableti üks külg on pruunikaskollane, marmorjas. Tableti teine külg on valge või peaaegu valge ja graveeringuga „K4“. Mõõdud: 16 mm x 8,5 mm.

80 mg/5 mg: ovaalsed, kergelt kaksikkumerad, kahekihilised tabletid. Tableti üks külg on pruunikaskollane, marmorjas. Tableti teine külg on valge või peaaegu valge. Mõõdud: 18 mm x 9 mm.

80 mg/10 mg: ovaalsed, kergelt kaksikkumerad, kahekihilised tabletid. Tableti üks külg on

pruunikaskollane, marmorjas. Tableti teine külg on valge või peaaegu valge ja graveeringuga „K1“. Mõõdud: 18 mm x 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kelle vererõhk on piisavalt kontrollitud telmisartaani ja amlodipiiniga, kuid võetuna samaaegselt eraldi preparaatidena kombinatsioonravimi samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Teldipin'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.

Enne Teldipin'ile üleminekut peavad patsiendid olema saavutanud kontrolli samaaegselt manustatavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Teldipin'i annus peab põhinema ravivahetuse ajal kasutatavatel kombinatsiooni üksikkomponentide annustel.

Amlodipiini maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg ja telmisartaani maksimaalne ööpäevane annus on 80 mg.

Erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuid annuse suurendamisel on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Raske neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide osas on kogemus piiratud. Soovitatav on ettevaatus, kuna amlodipiin ja telmisartaan ei ole dialüüsitavad.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel on Teldipin vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole annustamise soovitusi välja töötatud, seetõttu tuleb Teldipin'i manustada ettevaatusega. Sellistel patsientidel ei tohi telmisartaani annus ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Lapsed

Telmisartaani/amlodipiini ohutus ja efektiivsus ei ole alla 18-aastastel lastel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Teldipin'i võib võtta koos toiduga või ilma. Teldipin'i on soovitatav võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigus 4.4 ja 4.6).
- Sapiteede obstruktiivsed häired.
- Raske maksakahjustus.

- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.
- Teldipin'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m²) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasedumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil raseduse ajal kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Maksakahjustus

Teldipin'i ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb kolestaas, sapiteede obstruktiivne haigus või raske maksakahjustus (vt lõik 4.3), sest telmisartaan elimineerub peamiselt sapi kaudu. Neil patsientidel kaasneb tõenäoliselt telmisartaani hepaatilise kliirensi vähenemine.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini lõplik poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtus suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud.

Seetõttu tuleb kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel Teldipin'i kasutada ettevaatusega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

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

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon

Kui telmisartaani/amlodipiini kasutatakse kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel, soovitatakse kaaliumi ja kreatiini kontsentratsiooni seerumis perioodiliselt jälgida. Puudub kogemus telmisartaani/amlodipiini kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidele. Amlodipiin ja telmisartaan ei ole dialüüsitavad.

Intravaskulaarne hüpovoleemia

Tugeva diureetilise raviga, soola tarvitamise piiranguga või kõhulahtisuse või oksendamisega patsientidel, kellel on selle tagajärjel välja kujunenud hüpovoleemia/hüponatreemia, võib esineda sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust. Enne telmisartaani/amlodipiiniga ravi alustamist tuleb nimetatud seisundid korrigeerida. Enne telmisartaani/amlodipiini manustamist tuleb hüpovoleemia/hüponatreemia korrigeerida.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamise (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonekonna toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavaid preparaate, nagu telmisartaan,

seostatud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria, harva ka ägeda neerupuudulikkuse tekkega (vt lõik 4.8).

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei saavutata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensivset efekti. Seetõttu ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

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

Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsientide pikaajaline platseebokontrolliga uuring näitas, et amlodipiiniga ravitud patsientidel oli kopsuturse esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga suurenenud (vt lõik 5.1). Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid (sh amlodipiin) kasutada ettevaatusega, sest need ravimid võivad suurendada edaspidiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja surma riski.

Insuliini või diabeedivastaseid ravimeid saavad suhkruhaiged patsiendid

Neil patsientidel võib ravi ajal telmisartaaniga esineda hüpoglükeemia. Seetõttu tuleb sellistel patsientidel kaalutleda adekvaatset vereglükoosi taseme jälgimist; vajalikuks võib osutuda insuliini või diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine vastavate näidustuste olemasolul.

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat.

Eakatel, neerupuudulikkusega patsientidel, suhkurtõbe põdevatel või sellistel patsientidel, keda ravitakse samaaegselt teiste ravimitega, mis võivad kaaliumi taset tõsta, ja/või kaasuvate kaaliumi taset tõstvate haiguslike seisunditega patsientidel võib hüperkaleemia lõppeda letaalselt.

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

Tuleb arvesse võtta hüperkaleemia järgmisi peamisi riskitegureid:

- suhkurtõbi, neerukahjustus, vanus (>70 aastased);
- kombinatsioon ühe või enama ravimiga, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, ja/või kaaliumi sisaldavate toidulisanditega. Ravimid või ravimite terapeutilised rühmad, mis võivad esile kutsuda hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim;
- kaasuvad haiguslikud seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakkude lüüs (nt äge jäseme isheemia, rabdomüolüüs, kestev trauma).

Riskirühma patsientidel soovitatakse kaaliumi taset seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Etnilised erinevused

On täheldatud, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, telmisartaan ja teised angiotensiin II retseptori antagonistid on vererõhku alandava toime osas mustanahalistel patsientidel vähem efektiivsed. Võimalikuks põhjuseks võib olla madala reniinitaseme suurem esinemissagedus mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis.

Muud

Sarnaselt teistele antihüpertensiivsetele ainetele, võib vererõhu liigne alandamine põhjustada isheemilist kardiomiopaatiat või isheemilist kardiovaskulaarset haigust põdevatel patsientidel müokardiinfarkti või insulti.

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

Eakatel patsientidel tuleb annuseid suurendada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Laktoos

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

Sorbitool

Ravim sisaldab sorbitooli. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust. 80 mg/5 mg tabletid ja 80 mg/10 mg tabletid sisaldavad 293,08 mg sorbitooli ühes tablettis, mis vastab 5 mg/kg ööpäevas juhul, kui kehakaal on 58,6 kg. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid kehakaaluga 58,6 kg või vähem ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Telmisartaaniga seotud koostoimed

Digoksiin

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

Nagu ka teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimite puhul, võib telmisartaan esile kutsuda hüperkaleemiat (vt lõik 4.4). See risk võib suureneada, kui samaaegselt kasutatakse mõnda muud potentsiaalselt hüperkaleemiat soodustavat ravimit (kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim).

Hüperkaleemia teke oleneb kaasuvatest riskifaktoritest. Risk on suurem ülalnimetatud ravimitega kombineerimise korral. Eriti suur risk kaasneb samaaegse kaaliumisäästvate diureetikumide ning kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kombineeritud kasutamise puhul. AKE inhibiitorite või MSPVA-dega kombineerimisel kaasneb näiteks väiksem risk, kui järgitakse rangelt ettevaatusabinõusid kasutamisel.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumisäästvad diureetikumid või kaaliumi sisaldavad toidulisandid

Angiotensiin II retseptori antagonistid, nagu telmisartaan, vähendavad diureetikumidest põhjustatud kaaliumi kadu. Kaaliumisäästvad diureetikumid, nagu spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid, samas ka kaaliumi sisaldavad toidulisandid või kaaliumi sisaldusega soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumi taseme tõusu seerumis. Kui nende samaaegne kasutamine on näidustatud dokumenteeritud hüpokaleemia põhjal, tuleb neid kasutada ettevaatlikult, sageli kaaliumi taset

seerumis mõõtes.

Liitium

Liitiumi samaaegsel kasutamisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ja ka angiotensiin II retseptori antagonistidega, k.a telmisartaaniga, on täheldatud liitiumi kontsentratsiooni pöörduvat tõusu seerumis ja tema toksilisuse suurenemist. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on möödapääsmatu, soovitatakse liitiumi taset seerumis tähelepanelikult jälgida.

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ained

MSPVA-d (sh atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet. Mõnedel pärsitud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad, vähenenud neerufunktsiooniga patsiendid) võib angiotensiin II retseptori antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite samaaegne kasutamine põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist, sh ägeda neerupuudulikkuse teket, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatel patsientidel. Patsientidele tuleb piisavalt vedelikku manustada ning pärast kaasuva ravi alustamist ja hiljem regulaarselt neerufunktsiooni jälgida.

Ühes uuringus kaasnes telmisartaani ja ramipriili samaaegse kasutamisega kuni 2,5-kordne ramipriili ja ramipriilaadi AUC_{0-24} suurenemine ja C_{max} tõus. Selle tähelepaneku kliinilist tähendust ei teata.

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Telmisartaaniga ravi alustamisel võib kaasneda vereruumala vähenemine ja hüpotensiooni riski suurenemine, kui eelnevalt on raviks kasutatud diureetikumide, nt furosemiidi (lingudiureetikum) ja hüdroklorotiasiidi (tiasiid-diureetikum), suuri annuseid.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvesse võtta

Teised antihüpertensiivsed ravimid

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

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

Kortikosteroidid (süsteemselt)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib olulisel määral suurendada ekspositsiooni amlodipiinile, mis võib suurendada hüpotensiooni tekkeriski. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline toime võib olla enam väljendunud eakatel patsientidel. Seega võib olla vajalik kliiniline jälgimine ning annuse kohandamine.

Klaritromütsiin

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini koos amlodipiiniga saavatel patsientidel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini koosmanustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Amlodipiini ei ole soovitatav võtta koos greibiga või greibimahлага, sest see võib mõnedel patsientidel suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjel võib tugevneda vererõhku langetav toime.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Takroliimus

Amlodipiiniga koosmanustamisel on risk takroliimuse taseme suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Takroliimuse mürgistuse vältimiseks peab takroliimusega ravitaval patsientidel, kellele manustatakse ka amlodipiini, jälgima takroliimuse taset veres ning vajadusel takroliimuse annust kohandama.

Imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid

mTOR inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus, on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerusiirdamisel olevatel patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Kaaluda tuleb tsüklosporiini sisalduse jälgimist neerusiirdamisel olevatel patsientidel, kes saavad amlodipiini ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

Simvastatiin

10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini korduv samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas. Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Teldipin'i kasutamine ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4).

Telmisartaani sisalduse tõttu on Teldipin'i kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Telmisartaan

Telmisartaani kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensusohu suhtes pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole piisavalt veenev; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühmaga. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega võib raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui alates raseduse teisest trimestrist on aset leidnud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine, soovitatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni osas jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Teldipin'i ei soovitata kasutada ning eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Telmisartaani kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub.

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Fertiilsus

Telmisartaan

Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud telmisartaanil mingeid toimeid isas- ega emasloomade viljakusele.

Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teldipin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvesse võtta, et antihüpertensiivse ravi ajal, ka Teldipin'iga, võib aegajalt esineda pearinglust või väsimust. Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib see mõjutada reaktsioonivõimet. Soovitatakse ettevaatust, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Telmisartaan

Tõsisteks kõrvaltoimeteks on anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem, mis võivad esineda harva ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), ja äge neerupuudulikkus.

Kontrollitud uuringutes oli hüpertensiooni näidustusel ravitud patsientidel üldine kõrvaltoimete esinemissagedus telmisartaani puhul tavaliselt võrreldav platseeboga (41,4% vs 43,9%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei olenenud annusest ega omanud mingit seost patsiendi soo, vanuse ega rassiga. Telmisartaani ohutusprofiil neil patsientidel, keda raviti kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamise eesmärgil, oli kooskõlas ohutusandmetega, mida täheldati hüpertensiivsete patsientide ravis.

Allpool loetletud ravimi kõrvaltoimed on kogutud hüpertensiooni näidustusel ravitud patsientidega teostatud kontrollitud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest teadetest. Loetelus on arvesse võetud ka tõsised kõrvaltoimed ja ravi lõpetamist nõudnud kõrvaltoimed, mida registreeriti kolmes pikaajalises kliinilises uuringus, mis hõlmasid 21 642 patsienti, keda raviti telmisartaaniga kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamise eesmärgil kuni kuue aasta jooksul.

Amlodipiin

Kõrvaltoimed, millest on ravi ajal kõige sagedamini teatatud, on unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu paistetuse, tursed ja väsimus.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Amlodipiin	Telmisartaan
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kusetee infektsioon sh tsüstiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, sh farüngiit ja sinuiit	-	Aeg-ajalt
	Sepsis sh letaalse lõppega ¹	-	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	-	Aeg-ajalt
	Eosinofiilia, trombotsütopeenia	-	Harv
	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia	Väga harv	-
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus	-	Harv
	Allergilised reaktsioonid	Väga harv	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaleemia	-	Aeg-ajalt
	Hüpoglükeemia (diabeediga patsientidel)		Harv
	Hüperglükeemia	Väga harv	-
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, unetus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Meeleolu muutused (sh ärevus)	Aeg-ajalt	
	Ärevus	-	Harv
	Segasus	Harv	-
Närvisüsteemi häired	Unisus	Sage	Harv
	Pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)	Sage	-

	Treemor, maitsehäired, hüpesteesia, paresteesia	Aeg-ajalt	-
	Sünkoop	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Hüpertooniat, perifeerne neuropaatia	Väga harv	-
	Ekstrapüramidaalne häire	Teadmata	
Silma kahjustused	Nägemishäired (sh diploopia)	Sage	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Aeg-ajalt	-
	Peapööritus	-	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Sage	-
	Bradükardia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Tahhükardia	-	Harv
	Arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)	Aeg-ajalt	-
	Müokardi infarkt	Väga harv	-
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	Sage	
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt ²
	Ortostaatiline hüpotensioon	-	Aeg-ajalt
	Vaskuliit	Väga harv	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Sage	Aeg-ajalt
	Nohu	Aeg-ajalt	-
	Kõha	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Interstitsiaalne kopsuhaigus		Väga harv ⁴
Seedetrakti häired	Sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), iiveldus	Sage	-
	Kõhuvalu, düspepsia	Sage	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus, kõhupuhitus	-	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Harv
	Ebamugavustunne kõhus, maitsehäired	-	Harv
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	Väga harv	
	Maksafunktsiooni häire/maksa häire	-	Harv ³
	Kollatõbi	Väga harv	-
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	Väga harv*	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nõgestõbi	Aeg-ajalt	Harv
	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, eksanteem	Aeg-ajalt	-
	Pruritus, lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Liighigistamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Multiformne erüteem, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus	Väga harv	-
	Ekseem, erüteem, nõgestõbi, ravimlööve, naha toksiline lööve	-	Harv
	Angioödeem	Väga harv	Harv
	Toksiline epidermaalne nekroolüüs	Teadmata	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Pahkluu turse, lihaskrambid	Sage	-
	Müalgia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Artralgia	Aeg-ajalt	Harv
	Lihaskrambid	-	Aeg-ajalt

	Jäsemevalu, kõõlusvalu (kõõlusepõletikule omased sümptomid)	-	Harv
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus	-	Aeg-ajalt
	Urineerimishäire, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus	Aeg-ajalt	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus, günekomastia	Aeg-ajalt	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse	Väga sage	-
	Väsimus	Sage	-
	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt
	Valu rindkeres	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne, valu	Aeg-ajalt	-
	Gripitaoline haigus	-	Harv
Uuringud	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	Aeg-ajalt	-
	Kreatiniini sisalduse tõus veres	-	Aeg-ajalt
	Hemoglobiini sisalduse langus, kusihaige sisalduse tõus veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus, kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus veres	-	Harv

1, 2, 3, 4: täiendavat kirjeldust vt alalõigust "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus"

* enamasti seotud kolestaasiga

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sepsis

PRoFESS uuringus täheldati telmisartaani puhul sepsise esinemissageduse suurenemist, võrreldes platseeboga. See tähelepanek võib olla juhuslik leid või on seotud seni teadmata mehhanismiga (vt ka lõik 5.1).

Hüpotensioon

Seda kõrvaltoimet registreeriti sageli ravitud vererõhuga patsientidel, keda raviti telmisartaaniga kardiovaskulaarse haigestumuse vältimiseks lisaks standardsele ravile.

Maksafunktsiooni kõrvalekalle/maksa häire

Turuletulekujärgses kogemuses esines enamik maksafunktsiooni kõrvalekallete/maksa häirete juhtumeid Jaapani patsientidel. Jaapanlastel esineb suurema tõenäosusega neid kõrvaltoimeid.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turuletulekujärgselt on ajalises seoses telmisartaani kasutamisega täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid. Selle põhjuslikku seost ei ole siiski tõestatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud.

Sümptomid

Telmisartaani üleannustamise kõige silmapaistvamateks sümptomiteks olid hüpotensioon ja tahhükardia; samuti on registreeritud bradükardiat, pearinglust, kreatiniini kontsentratsiooni tõusu

seerumis ning ägedat neerupuudulikkust.

Olemasolevatel andmetel võib üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini (sealhulgas), mis on lõppenud surmaga.

Ravi

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, ravi peab olema toetav ja sümptomaatiline. Ravi sõltub mürgistuse tekkimise ajast ja sümptomite raskusest. Soovitatud meetmeteks on oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Aktiivsöe manustamine võib olla kasulik nii telmisartaani kui amlodipiini üleannustamise korral. Regulaarselt tuleb jälgida seerumi elektrolüütide ja kreatiini sisaldust. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient lamavasse asendisse panna ning teostada kiiresti soola ja veremahu asendus. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamisel võib osutada kasulikuks vasokonstriktori manustamine, eeldusel et selle kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kaltsiumikanali blokaadi toimete ümberpööramiseks võib kasulikuks osutada kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine. Kuna amlodipiin seondub suures osas valkudega, ei ole dialüüsisist tõenäoliselt kasu. Ka telmisartaan ei eemaldu hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Telmisartaan

Toimemehhanism

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi

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

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

annuse suurusest sõltuvusele. Selles osas ei ole diastoolset vererõhku (DVR) puudutavad andmed kooskõlas.

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

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

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

Kardiovaskulaarne preventioon

ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in *C*ombination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial / jätkuv telmisartaani monoterapia ja kombinatsioonis ramipriiliga globaalse tulemusnäitaja uuring) uuringus võrreldi telmisartaani, ramipriili ning telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni toimeid kardiovaskulaarsetele lõpptulemustele 25 620 patsiendil, kes olid vähemalt 55-aastased ja kellel oli anamneesis südame isheemiatõbi, TIA, ajuinfarkt, perifeerne arteriaalne haigus või II tüüpi suhkurtõbi, millega kaasneb ilmne lõpporgani kahjustus (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria), mis on riskialune populatsioon kardiovaskulaarsetele juhtumitele.

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

Telmisartaan näitas samaväärset mõju ramipriiliga esmase komposiit tulemusnäitaja vähendamises, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne ajuinfarkt või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli sarnane telmisartaani (16,7%) ja ramipriili (16,5%) raviharudes. Ohu suhtarv telmisartaan vs. ramipriil oli 1,01 (97,5% CI 0,93...1,10, p (mittehalvumus) = 0,0019 lubataval piiril 1,13). Üldsuresuse määr oli telmisartaaniga ravitud patsientidel 11,6% ja ramipriili puhul 11,8%.

Telmisartaan osutus samaväärselt efektiivseks ramipriiliga eelnevalt täpsustatud sekundaarse tulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne ajuinfarkt [0,99 (97,5% CI 0,90...1,08, p (mittehalvumus) = 0,0004)], mis olid esmaseks tulemusnäitajaks referentsuuringus HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*/kardiaalsete lõpptulemuste preventiooni hindamise uuring), milles uuriti ramipriili toimet platseeboga võrreldes.

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti ACE-I talumatud patsiendid muidu samasuguste kaasamise kriteeriumide alusel nagu ONTARGET uuringus telmisartaan 80 mg (n=2954) või platseebo (n=2972) rühma, kusjuures mõlemat anti lisaks standardravile. Keskmise jälgimise kestus oli 4 aastat ja 8 kuud. Mingit statistiliselt olulist erinevust esmase ühendtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt, mitteletaalne ajuinfarkt või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduse osas ei leitud (15,7% telmisartaani ja 17,0% platseebo gruppides ohu suhtarvuga 0,92 (95% CI 0,81...1,05, p = 0,22). Esines tõendusmaterjal telmisartaani kasuks, võrreldes platseeboga, eelnevalt täpsustatud sekundaarse ühendtulemusnäitaja osas, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mitteletaalne müokardiinfarkt ja mitteletaalne ajuinfarkt [0,87 (95% CI 0,76...1,00, p = 0,048)]. Ei esinenud mingeid tõendeid, mis viitaksid kasule kardiovaskulaarse suuresuse osas (ohu suhtarv 1,03, 95% CI 0,85...1,24).

Kõha ja angioödeemi täheldati telmisartaaniga ravitud patsientidel harvemini kui ramipriili saanute puhul, samas kui hüpotensiooni täheldati sagedamini telmisartaani puhul.

Telmisartaani ja ramipriili kombineerimine ei lisanud täiendavat kasu, võrreldes ramipriili või telmisartaani monoterapiaga. Kardiovaskulaarne suremus ja üldsuresus oli arvuliselt suurem kombinatsiooni puhul. Lisaks esines kombinatsiooni harus märkimisväärselt suurem hüperkaleemia, neerupuudulikkuse, hüpotensiooni ja süngoobi esinemissagedus. Seega ei ole telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni kasutamine sel populatsioonil soovitatav.

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

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

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

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

Amlodipiin

Amlodipiin on kaltsiumioonide sisenemise inhibiitor dihidropüridiini rühmast (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonkonna silelihastes.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin põhjustab stenokardiavalude taandumise, veel ei teata; siiski on teada, et amlodipiin alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üleüldist perifeerset resistentsust (järelkoormust), mille vastu süda pidevalt töötab. Stabiilse südame löögisageduse korral väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
2. Amlodipiini toime mehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja –arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni

tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb koronaarspasme (Prinzmetali ehk variantstenokardia).

Hüpertooniahaigetel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis kogu 24 tunniks. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Üks ööpäevane amlodipiiniannus suurendab stenokardiaga patsientidel üldise füüsilise koormustaluvuse kestust, lükkab edasi stenokardia algusaega ja ST-segmendi 1 mm depressiooni tekkeage ning vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka glütserüültrinitraadi tableti vajadust.

Pärast amlodipiini kasutamist ei leitud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas ning amlodipiini kasutamine on sobiv ka astma-, diabeedi- ning podagrahaigetel.

Kasutamine koronaararterite haigusega (Coronary Arteri Disease, CAD) patsientidel

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste sündmuste vältimisel koronaararterite haigusega (CAD) patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT), mis hõlmas 1997 patsienti. Neist 663 patsienti raviti amlodipiiniga annuses 5...10 mg, 673 patsienti raviti enalapriiliga annuses 10...20 mg ja 655 patsienti raviti platseeboga lisaks tavaravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja aspiriiniga 2 aasta jooksul. Tabelis 1 on toodud efektiivsuse võtmetulemused. Need tulemused näitavad, et ravi amlodipiiniga oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimistega stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu koronaararterite haigusega patsientidel.

Tabel 1. Oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus uuringus CAMELOT

Tulemused	Kardiovaskulaarsete tüsistuste arv (%)			Amlodipiin vs. Platseebo	
	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Riskisuhe (95% CI)	p-väärtus
<u>Esmane tulemusnäitaja</u>					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54...0,88)	0,003
<u>Üksikkomponendid</u>					
Koronaarne revaskularisatsioon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54...0,98)	0,03
Hospitaliseerimine stenokardia tõttu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41...0,82)	0,002
Mitteletaalne müokardiinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37...1,46)	0,37
Insult või TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19...1,32)	0,15
Kardiovaskulaarne surm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48...12,7)	0,27
Hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14...2,47)	0,46
Elustamine südameseiskumise tõttu	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Uus perifeerne veresoontehaigus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24

Lühendid: CI – usaldusvahemik (*confidence interval*); TIA – transitoorne isheemiline atakk.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

NYHA II...IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel läbiviidud hemodünaamiliste parameetrite ja füüsilist koormust hõlmavates kontrollitud uuringutes on näidatud, et amlodipiin ei põhjusta füüsilise koormuse taluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni suuruse ja kliiniliste sümptomite alusel otsustades patsientide kliinilise seisundi halvenemist.

Platseebokrolliga PRAISE-uuringus, mille eesmärgiks oli hinnata amlodipiini toimet NYHA III...IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega haigetel, kes said samaaegselt raviks digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, selgus, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega suremuse ega kombineeritud haigestumuse-suremuse riski.

Amlodipiini kasutamise pikaajases platseebokrollitud jätku uuringus (PRAISE-2) NYHA III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid kliinilised sümptomid või isheemiatõvele viitava või selle põhihaiguse objektiivsete uuringute leid ning kes said raviks AKE inhibiitorite, digitaalsete ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiin üldist kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis põhjustas amlodipiin platseebogrupiga võrreldes kopsuturse esinemise sagedamist.

Südameinfarkti vältiva ravi kliiniline uuring (ALLHAT)

Uuemate medikamentoose ravi meetodite võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks tehtava hüpertensioonivastase ja lipiide vähendava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT): amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) esimese rea ravina võrreldi tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või üle selle ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve riskitegur, mis hõlmas müokardiinfarkti või insulti anamneesis (> 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist) või tõestust muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse kohta (üldskoor 51,5%), 2. tüüpi diabeeti (36,1%), HDL-kolesterooli <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofiat (20,9%) või suitsetamist käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid letaalne koronaartõbi või mitteletaalne müokardiinfarkt. Oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel puudus: RR 0,98, 95% usaldusvahemik (0,90...1,07), $p=0,65$. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiini rühmas võrreldes kloortalidooni rühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusvahemik (1,25...1,52), $p<0,001$]. Sellele vaatamata puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96 95% usaldusvahemik (0,89...1,02), $p=0,20$.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Telmisartaan

Imendumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Väike AUC vähenemine ei põhjusta arvatavasti terapeutilise efektiivsuse vähenemist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel puudub lineaarne seos. C_{max} ja vähemal määral AUC suurenevad annustel üle 40 mg ebaproportsionaalselt.

Jaotumine

Telmisartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (>99,5%), peamiselt albumiini ja alfa-1 happe

glükoproteiiniga. Keskmine jaotusruumala tasakaalu kontsentratsiooni (V_{dss}) korral on ligikaudu 500 l.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Pärast telmisartaani suukaudset (ja veenisest) manustamist eritub aine peaaegu eranditult väljaheitega muutumatul kujul. Kumulatiivne eritumine uriiniga on <1% annusest. Totaalne plasmakliirens (Cl_{tot}) on suur (ligikaudu 1000 ml/min), võrreldes maksa verevooga (ligikaudu 1500 ml/min).

Erirühmad

Sugu

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

Eakad

Telmisartaani farmakokineetika ei erinenud eakatel patsientidel ja noorematel kui 65-aastastel.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbiviidud farmakokineetika uuringud näitasid telmisartaani absoluutse biosaadavuse tõusu kuni peaaegu 100%. Maksakahjustusega patsientidel ei ole telmisartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud.

Amlodipiin

Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi; maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud näitavad, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega. Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/Eritumine

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning on kooskõlas ühekordse ööpäevase annuse manustamisega. Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas inaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

Erirühmad

Maksakahjustus

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mistõttu poolväärtusaeg pikeneb ja AUC suureneb ligikaudu 40...60%.

Eakad

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suurendada AUC ja poolväärtusaeg. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Telmisartaan

Prekliinilistes ohutusuringutes põhjustasid annused, mis kutsuvad esile kliiniliste terapeutiliste annustega saavutatuga võrreldava AUC (ekspositsiooni), vere punaliblede parameetrite (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) vähenemise, muutused neerude hemodünaamikas (vere urealämmastiku ja kreatiini tõus) ja kaaliumi sisalduse tõusu seerumis normotensiivsetel loomadel. Koertel täheldati neerutuubulite laienemist ja atroofiat. Rottidel ja koertel täheldati ka mao limaskesta kahjustusi (erosioonid, haavandid või põletik). Neid farmakoloogilise põhjusega kõrvaltoimeid, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui angiotensiin II retseptori antagonistidega, välditi suukaudse füsioloogilise NaCl lahuse lisamisega.

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

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

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

Amlodipiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati suurte annuste korral poegimisaja edasilükkumist, rasket poegimistegevust ning loodete ja vastsündinute elulemuse langust. Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmalaadiga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist) annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg ööpäevas (ligikaudu 10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg/ööpäevas/m² alusel) ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid
Povidoon K30
Meglumiin
Laktoosmonohüdraat
Sorbitool
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumstearüülfumaraat

Mannitool
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Steariinhape

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PVC foolium – Alu foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 või 98 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

40 mg/5 mg: 929516
40 mg/10 mg: 929616
80 mg/5 mg: 929716
80 mg/10 mg: 929816

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.01.2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.03.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2022