

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onduarp 40 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 168,64 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A1 na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

Přídavná léčba

Přípravek Onduarp je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován amlodipinem.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Onduarp, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Onduarp denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta přípravku Onduarp 80 mg/10 mg denně. Přípravek Onduarp je určen k dlouhodobé léčbě.

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná terapie

Tablety Onduarp 40 mg/5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným amlodipinem 5 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu tabletami Onduarp 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Onduarp, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě, například ke zvýšení pohodlí nebo dodržování léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U takových pacientů je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

Současné podávání telmisartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno přípravek Onduarp podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4). Podávání přípravku Onduarp je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Onduarp u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Onduarp lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Onduarp spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Závažná hypotenze
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Současné podávání telmisartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. Dále, podobně jako u všech antagonistů kalcia, se poločas amlodipinu prodlužuje u pacientů s poruchou funkce jater a nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávkování. Přípravek Onduarp je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají přípravek Onduarp, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Onduarp pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu intravaskulární tekutiny a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání přípravku Onduarp vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron

Kombinace telmisartanu s amlodipinem je kontraindikována u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

V důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. podáváním telmisartanu s dalšími blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému) se proto nedoporučuje. Pokud je podání takové kombinace považováno za nutné, je doporučeno pečlivé sledování renálních funkcí.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání přípravku Onduarp u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo v průběhu jednoho měsíce po něm.

Srdeční selhání

V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem (PRAISE-2) u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV neischemické etiologie bylo podávání amlodipinu spojeno se zvýšeným hlášením plicního edému, přestože nebyl žádný významný rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypokalémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimetoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto rizikových pacientů musí být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktosy nesmí přípravek Onduarp užívat.

Jiné

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzivního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací

Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky

Účinek přípravku Onduarp na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně přípravku Onduarp: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Kontraindikováno (viz bod 4.3)

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Kombinace telmisartanu s aliskirenem je kontraindikována u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se ani u jiných pacientů (viz body 4.3, 4.4).

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů.

Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

Ramipril

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Při současném podávání s inhibitory CYP3A4 erythromycinem u mladých pacientů respektive s diltiazemem u pacientů v pokročilejším věku se plazmatická koncentrace amlodipinu zvýšila o 22 % respektive 50 %. Klinický význam tohoto nálezu je však nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Amlodipin je nutno podávat spolu s inhibitory CYP3A4 se zvýšenou opatrností. Avšak nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst této interakci.

Induktory CYP3A4

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné podávání induktorů CYP3A4 (např. rifampicinu, třezalky tečkované) může vést ke snížení plazmatické koncentrace amlodipinu.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Současné podávání 240 ml grapefruitové šťávy s jednorázovou perorální dávkou amlodipinu 10 mg u 20 zdravých dobrovolníků neprokázalo významný vliv na farmakokinetické vlastnosti amlodipinu. Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se však nadále nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77% ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být limitována na 20 mg denně.

Jiné

Amlodipin byl bezpečně podáván spolu s digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (s hydroxidem hlinitým, hydroxidem hořečnatým, simetikonem), cimetidinem, cyklosporinem, antibiotiky a perorálními antidiabetiky. Při podávání kombinace amlodipinu se sildenafilem vedly obě látky nezávisle na sobě k vlastnímu snížení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání přípravku Onduarp těhotným ženám nejsou k dispozici. S přípravkem Onduarp nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydranion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotenství neukazují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý vliv na zdraví plodu. Avšak může nastat riziko prodloužení porodu.

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu a/nebo amlodipinu během kojení, podávání přípravku Onduarp se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou plodnost. Stejně tak nebyly hlášeny žádné účinky amlodipinu na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

V předklinických studiích a ve studiích *in vitro* s blokátory kalciových kanálů byly v hlavičkách spermií pozorovány reverzibilní biochemické změny, které mohou snížit schopnost oplodnění. Klinický význam nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Onduarp má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závratě a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Onduarp byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			cystitis
Psychiatrické poruchy			deprese, úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému	Závratě	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestézie	synkopa, periferní neuropatie, hypestézie, dysgeuzie, tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Srdeční poruchy		bradykardie, palpitace	
Cévní poruchy		hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel	
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, průjem, nauzea	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus	ekzém, erytém, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách),	bolesti zad, bolesti končetin (bolest nohou)

		myalgie	
Poruchy ledvin a močových cest			nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektilní dysfunkce	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	periferní edém	astenie, bolest na hrudníku, únava, edém	malátnost
Vyšetření		zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi

Dodatečné informace o samostatných složkách

Nežádoucí účinky hlášené dříve u jedné ze samostatných složek (telmisartanu nebo amlodipinu) mohou být potenciálními nežádoucími účinky také u přípravku Onduarp, i když nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Telmisartan

Infekce a infestace

Méně časté: Infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy
Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anemie
Vzácné: Trombocytopenie, eozinofilie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita, anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalémie
Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku

Srdeční poruchy

Vzácné: Tachykardie

Respirační hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Flatulence
Vzácné: Žaludeční nevolnost

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy²

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Hyperhidróza
Vzácné: Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoalergický exantém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: Bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: Onemocnění připomínající chřipku

Vyšetření

Méně časté: Zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Vzácné: Vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu

¹: tento nežádoucí účinek může být náhodný nálezný nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Leukopenie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Hypersenzitivita

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: Hyperglykémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Změny nálady

Vzácné: Zmatenost

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: Extrapyramidový syndrom

Poruchy oka

Méně časté: Poruchy zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Tinnitus

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: Infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe, rhinitida

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Změny frekvence stolice

Velmi vzácné: Pankreatitida, gastritida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při

cholestáze)

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté:

Alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení

Velmi vzácné:

Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:

Poruchy mikce, polakisurie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté:

Gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté:

Bolest

Vyšetření

Méně časté:

Nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejvýraznějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protražovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Léčba

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže na zádech s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Onduarp kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Přípravek Onduarp užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová i non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a vzestup glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a ACE inhibitory ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidity při srdečním selhání.

V pokračovací dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému, ale nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem.

Telmisartan/Amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojité slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou přípravku Onduarp k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Přípravek Onduarp vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -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) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.

V podskupině 1050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7 - 51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Onduarp (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Onduarp (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek přípravku Onduarp udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným přípravkem Onduarp 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky přípravku Onduarp na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku Onduarp v programu klinických studií byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať (viz také bod 4.8). Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali přípravek Onduarp, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku Onduarp 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u přípravku Onduarp 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek přípravku Onduarp byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Přípravek Onduarp nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Onduarp u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace

Rychlost a míra absorpce přípravku Onduarp jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo současně s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselé glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plasmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších jedinců. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se

u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snížena a důsledkem je nárůst AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny představují rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedince, jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 25
Předbobtnalý škrob
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. listopadu 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onduarp 40 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 168,64 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A2 na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

Přídavná léčba

Přípravek Onduarp je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován amlodipinem.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Onduarp, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Onduarp denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta přípravku Onduarp 80 mg/10 mg denně. Přípravek Onduarp je určen k dlouhodobé léčbě.

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná terapie

Tablety Onduarp 40 mg/10 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným amlodipinem 10 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu tabletami Onduarp 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Onduarp, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě, například ke zvýšení pohodlí nebo dodržování léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U takových pacientů je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

Současné podávání telmisartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno přípravek Onduarp podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4). Podávání přípravku Onduarp je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Onduarp u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Onduarp lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Onduarp spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Závažná hypotenze
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Současné podávání telmisartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. Dále, podobně jako u všech antagonistů kalcia, se poločas amlodipinu prodlužuje u pacientů s poruchou funkce jater a nebylo stanoveno žádné doporučení, pokud jde o dávkování. Přípravek Onduarp je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají přípravek Onduarp, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Onduarp pacientům po nedávné transplantaci ledvin. Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu intravaskulární tekutiny a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání přípravku Onduarp vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron

Kombinace telmisartanu s amlodipinem je kontraindikována u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

V důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. podáváním telmisartanu s dalšími blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému) se proto nedoporučuje. Pokud je podání takové kombinace považováno za nutné, je doporučeno pečlivé sledování renálních funkcí.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání přípravku Onduarp u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo v průběhu jednoho měsíce po něm.

Srdeční selhání

V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem (PRAISE-2) u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV neischemické etiologie bylo podávání amlodipinu spojeno se zvýšeným hlášením plicního edému, přestože nebyl žádný významný rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypokalémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimetoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto rizikových pacientů musí být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktosy nesmí přípravek Onduarp užívat.

Jiné

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzivního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací

Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky

Účinek přípravku Onduarp na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně přípravku Onduarp: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Kontraindikováno (viz bod 4.3)

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Kombinace telmisartanu s aliskirenem je kontraindikována u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se ani u jiných pacientů (viz body 4.3, 4.4).

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů.

Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

Ramipril

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Při současném podávání s inhibitorem CYP3A4 erythromycinem u mladých pacientů respektive s diltiazemem u pacientů v pokročilejším věku se plazmatická koncentrace amlodipinu zvýšila o 22 % respektive 50 %. Klinický význam tohoto nálezu je však nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Amlodipin je nutno podávat spolu s inhibitory CYP3A4 se zvýšenou opatrností. Avšak nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst této interakci.

Induktory CYP3A4

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné podávání induktorů CYP3A4 (např. rifampicinu, třezalky tečkované) může vést ke snížení plazmatické koncentrace amlodipinu.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Současné podávání 240 ml grapefruitové šťávy s jednorázovou perorální dávkou amlodipinu 10 mg u 20 zdravých dobrovolníků neprokázalo významný vliv na farmakokinetické vlastnosti amlodipinu. Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se však nadále nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77% ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být limitována na 20 mg denně.

Jiné

Amlodipin byl bezpečně podáván spolu s digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (s hydroxidem hlinitým, hydroxidem hořečnatým, simetikonem), cimetidinem, cyklosporinem, antibiotiky a perorálními antidiabetiky. Při podávání kombinace amlodipinu se sildenafilem vedly obě látky nezávisle na sobě k vlastnímu snížení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání přípravku Onduarp těhotným ženám nejsou k dispozici. S přípravkem Onduarp nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydranion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotenství neukazují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý vliv na zdraví plodu. Avšak může nastat riziko prodloužení porodu.

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu a/nebo amlodipinu během kojení, podávání přípravku Onduarp se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou plodnost. Stejně tak nebyly hlášeny žádné účinky amlodipinu na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

V předklinických studiích a ve studiích *in vitro* s blokátory kalciových kanálů byly v hlavičkách spermií pozorovány reverzibilní biochemické změny, které mohou snížit schopnost oplodnění. Klinický význam nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Onduarp má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pocítují tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závratě a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Onduarp byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			cystitis
Psychiatrické poruchy			deprese, úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému	Závratě	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestézie	synkopa, periferní neuropatie, hypestézie, dysgeuzie, tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Srdeční poruchy		bradykardie, palpitace	
Cévní poruchy		hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel	
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, průjem, nauzea	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus	ekzém, erytém, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách), myalgie	bolesti zad, bolesti končetin (bolest nohou)

Poruchy ledvin a močových cest			nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektilní dysfunkce	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	periferní edém	astenie, bolest na hrudníku, únava, edém	malátnost
Vyšetření		zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi

Dodatečné informace o samostatných složkách

Nežádoucí účinky hlášené dříve u jedné ze samostatných složek (telmisartanu nebo amlodipinu) mohou být potenciálními nežádoucími účinky také u přípravku Onduarp, i když nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Telmisartan

Infekce a infestace

Méně časté: Infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy
Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anemie
Vzácné: Trombocytopenie, eozinofilie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita, anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalémie
Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku

Srdeční poruchy

Vzácné: Tachykardie

Respirační hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Flatulence
Vzácné: Žaludeční nevolnost

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy²

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Hyperhidróza
Vzácné: Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoalergický exantém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: Bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: Onemocnění připomínající chřipku

Vyšetření

Méně časté: Zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Vzácné: Vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu

¹: tento nežádoucí účinek může být náhodný nálezný nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Leukopenie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Hypersenzitivita

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: Hyperglykémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Změny nálady

Vzácné: Zmatenost

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: Extrapyramidový syndrom

Poruchy oka

Méně časté: Poruchy zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Tinnitus

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: Infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe, rhinitida

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Změny frekvence stolice

Velmi vzácné: Pankreatitida, gastritida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při

cholestáze)

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté:

Alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení

Velmi vzácné:

Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:

Poruchy mikce, polakisurie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté:

Gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté:

Bolest

Vyšetření

Méně časté:

Nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejvýraznějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protražovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Léčba

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže na zádech s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Onduarp kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Přípravek Onduarp užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT_1) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT_1 , který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT_1 žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT_2 a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl výrazně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová i non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a vzestup glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a ACE inhibitory ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidity při srdečním selhání.

V pokračovací dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému, ale nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem.

Telmisartan/Amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojité slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou přípravku Onduarp k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Přípravek Onduarp vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -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) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.

V podskupině 1050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7 - 51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Onduarp (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Onduarp (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek přípravku Onduarp udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným přípravkem Onduarp 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky přípravku Onduarp na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku Onduarp v programu klinických studií byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať (viz také bod 4.8). Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali přípravek Onduarp, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku Onduarp 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u přípravku Onduarp 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek přípravku Onduarp byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Přípravek Onduarp nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Onduarp u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace

Rychlost a míra absorpce přípravku Onduarp jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo současně s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselé glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plasmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších jedinců. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se

u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snižena a důsledkem je nárůst AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny představují rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedince, jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Amlodipin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m^2).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 25
Předbobtnalý škrob
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. listopadu 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onduarp 80 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 337,28 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A3 na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

Přídavná léčba

Přípravek Onduarp je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován amlodipinem.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Onduarp, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Onduarp denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta přípravku Onduarp 80 mg/10 mg denně. Přípravek Onduarp je určen k dlouhodobé léčbě.

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná terapie

Tablety Onduarp 80 mg/5 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Onduarp 40 mg/5 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu tabletami Onduarp 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Onduarp, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě, například ke zvýšení pohodlí nebo dodržování léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U takových pacientů je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

Současné podávání telmisartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno přípravek Onduarp podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4). Podávání přípravku Onduarp je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Onduarp u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Onduarp lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Onduarp spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Závažná hypotenze
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Současné podávání telmisartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. Dále, podobně jako u všech antagonistů kalcia, se počasí amlodipinu prodlužuje u pacientů s poruchou funkce jater a nebylo stanoveno žádné doporučení pokud jde o dávkování. Přípravek Onduarp je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají přípravek Onduarp, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Onduarp pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu intravaskulárních tekutin a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání přípravku Onduarp vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron

Kombinace telmisartanu s inzulínem je kontraindikována u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

V důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. podáváním telmisartanu s dalšími blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému) se proto nedoporučuje. Pokud je podání takové kombinace považováno za nutné, je doporučeno pečlivé sledování renálních funkcí.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancí je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání přípravku Onduarp u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo v průběhu jednoho měsíce po něm.

Srdeční selhání

V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem (PRAISE-2) u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV neischemické etiologie bylo podávání amlodipinu spojeno se zvýšeným hlášením plicního edému, přestože nebyl žádný významný rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypokalémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus), a trimetoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto rizikových pacientů musí být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktosy nesmí přípravek Onduarp užívat.

Jiné

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzivního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací
Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky

Účinek přípravku Onduarp na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně přípravku Onduarp: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Kontraindikováno (viz bod 4.3)

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Kombinace telmisartanu s aliskirenem je kontraindikována u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se ani u jiných pacientů (viz body 4.3, 4.4).

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

Ramipril

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Při současném podávání s inhibitory CYP3A4 erythromycinem u mladých pacientů respektive s diltiazemem u pacientů v pokročilejším věku se plazmatická koncentrace amlodipinu zvýšila o 22 % respektive 50 %. Klinický význam tohoto nálezu je však nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Amlodipin je nutno podávat spolu s inhibitory CYP3A4 se zvýšenou opatrností. Avšak nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst této interakci.

Induktory CYP3A4

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné podávání induktorů CYP3A4 (např. rifampicinu, třezalky tečkované) může vést ke snížení plazmatické koncentrace amlodipinu.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Současné podávání 240 ml grapefruitové šťávy s jednorázovou perorální dávkou amlodipinu 10 mg u 20 zdravých dobrovolníků neprokázalo významný vliv na farmakokinetické vlastnosti amlodipinu. Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se však nadále nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77% ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být limitována na 20 mg denně.

Jiné

Amlodipin byl bezpečně podáván spolu s digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (s hydroxidem hlinitým, hydroxidem hořečnatým, simetikonem), cimetidinem, cyklosporinem, antibiotiky a perorálními antidiabetiky. Při podávání kombinace amlodipinu se sildenafilem vedly obě látky nezávisle na sobě k vlastnímu snížení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání přípravku Onduarp těhotným ženám nejsou k dispozici. S přípravkem Onduarp nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky. Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotenství neukazují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý vliv na zdraví plodu. Avšak může nastat riziko prodloužení porodu.

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu a/nebo amlodipinu během kojení, podávání přípravku Onduarp se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou plodnost. Stejně tak nebyly hlášeny žádné účinky amlodipinu na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

V předklinických studiích a ve studiích *in vitro* s blokátory kalciových kanálů byly v hlavičkách spermií pozorovány reverzibilní biochemické změny, které mohou snížit schopnost oplodnění. Klinický význam nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Onduarp má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závratě a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Onduarp byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			cystitis
Psychiatrické poruchy			deprese, úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému	Závratě	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestézie	synkopa, periferní neuropatie, hypestézie, dysgeuzie, tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Srdeční poruchy		bradykardie, palpitace	
Cévní poruchy		hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel	
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, průjem, nauzea	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus	ekzém, erytém, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách), myalgie	bolesti zad, bolesti končetin (bolest nohou)
Poruchy ledvin a močových cest			nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektální dysfunkce	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	periferní edém	astenie, bolest na hrudníku, únava,	malátnost

		edém	
Vyšetření		zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi

Dodatečné informace o samostatných složkách

Nežádoucí účinky hlášené dříve u jedné ze samostatných složek (telmisartanu nebo amlodipinu) mohou být potenciálními nežádoucími účinky také u přípravku Onduarp, i když nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Telmisartan

Infekce a infestace

Méně časté: Infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy
Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anemie
Vzácné: Trombocytopenie, eozinofilie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita, anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalémie
Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku

Srdeční poruchy

Vzácné: Tachykardie

Respirační hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Flatulence
Vzácné: Žaludeční nevolnost

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy²

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Hyperhidróza
Vzácné: Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoalergický exantém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné: Bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: Onemocnění připomínající chřipku

Vyšetření

Méně časté:	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Vzácné:	Vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu

¹: tento nežádoucí účinek může být náhodný nálezný nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné:	Leukopenie, trombocytopenie
---------------	-----------------------------

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné:	Hypersenzitivita
---------------	------------------

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné:	Hyperglykémie
---------------	---------------

Psychiatrické poruchy

Méně časté:	Změny nálady
Vzácné:	Zmatenost

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné:	Extrapyramidový syndrom
---------------	-------------------------

Poruchy oka

Méně časté:	Poruchy zraku
-------------	---------------

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté:	Tinnitus
-------------	----------

Srdeční poruchy

Velmi vzácné:	Infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní
---------------	---

Cévní poruchy

Velmi vzácné:	Vaskulitida
---------------	-------------

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté:	Dyspnoe, rhinitida
-------------	--------------------

Gastrointestinální poruchy

Méně časté:	Změny frekvence stolice
Velmi vzácné:	Pankreatitida, gastritida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné:	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při cholestáze)
---------------	---

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté:	Alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení
Velmi vzácné:	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:

Poruchy mikce, polakisurie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté:

Gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté:

Bolest

Vyšetření

Méně časté:

Nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejnapadnějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protrahovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Léčba

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže naznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Onduarp kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Přípravek Onduarp užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt

jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová i non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a vzestup glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a ACE inhibitory ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidity při srdečním selhání.

V pokračovací dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému, ale nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem.

Telmisartan/Amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojité slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou přípravku Onduarp k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Přípravek Onduarp vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -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) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.

V podskupině 1050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7 - 51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Onduarp (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Onduarp (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší

míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek přípravku Onduarp udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným přípravkem Onduarp 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky přípravku Onduarp na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku Onduarp v programu klinických studií byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať (viz také bod 4.8). Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali přípravek Onduarp, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku Onduarp 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u přípravku Onduarp 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek přípravku Onduarp byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Přípravek Onduarp nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Onduarp u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace

Rychlost a míra absorpce přípravku Onduarp jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo současně s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselé glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plasmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace ($C_{\max}$) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty $C_{\max}$ a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami $C_{\max}$ přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších jedinců. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater

nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snížena a důsledkem je nárůst AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedinců, jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myši.

Amlodipin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 25

Předbobtnalý škrob
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 28 tablet nebo aluminium/aluminium perforované jednodávkové blistry (PA/Al/PVC/Al) ve vícenásobném balení obsahujícím 360 (4 balení po 90 x 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. listopadu 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onduarp 80 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 337,28 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A4 na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů:

Přídavná léčba

Přípravek Onduarp je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován amlodipinem.

Substituční léčba

Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku Onduarp, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Onduarp denně.

Maximální doporučená dávka je jedna tableta přípravku Onduarp 80 mg/10 mg denně. Přípravek Onduarp je určen k dlouhodobé léčbě.

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena, což může vést ke zvýšenému účinku při snižování krevního tlaku (viz bod 4.5).

Přídavná terapie

Tablety Onduarp 80 mg/10 mg lze podávat pacientům, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravky Onduarp 40 mg/10 mg nebo Onduarp 80 mg/5 mg.

Před změnou na fixní kombinaci se doporučuje individuální titrace dávky jednotlivých složek (t.j. amlodipinu a telmisartanu). Pokud je to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci.

Pacienti léčení dávkou 10 mg amlodipinu, u nichž se objevují některé nežádoucí účinky limitující podávání této dávky, jako je například edém, mohou být převedeni na léčbu tabletami Onduarp 40 mg/5 mg jednou denně, což sníží dávku amlodipinu bez poklesu celkové očekávané antihypertenzní odpovědi.

Substituční léčba

Pacienti léčení telmisartanem a amlodipinem v samostatných tabletách mohou místo těchto tablet užívat jednou denně tablety přípravku Onduarp, které obsahují stejné dávky jednotlivých složek v jedné tabletě, například ke zvýšení pohodlí nebo dodržování léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U velmi starých pacientů je k dispozici jen málo údajů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U takových pacientů je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné (viz také bod 4.4).

Současné podávání telmisartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno přípravek Onduarp podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4). Podávání přípravku Onduarp je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Onduarp u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Onduarp lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek Onduarp spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Závažná hypotenze
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Současné podávání telmisartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan je vylučován převážně žlučí. U pacientů s obstrukcí žlučovýchodů nebo s jaterní insuficiencí lze očekávat jeho sníženou clearance. Dále, podobně jako u všech antagonistů kalcia, se počasí amlodipinu prodlužuje u pacientů s poruchou funkce jater a nebylo stanoveno žádné doporučení pokud jde o dávkování. Přípravek Onduarp je proto u těchto pacientů nutno podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají přípravek Onduarp, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Onduarp pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Telmisartan a amlodipin nejsou dialyzovatelné.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu intravaskulárních tekutin a/nebo koncentrace sodíku v důsledku např. intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat. Pokud se po podání přípravku Onduarp vyskytne hypotenze, je třeba pacienta umístit do polohy vleže naznak, a pokud je to nezbytné, podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. V léčbě lze pokračovat po stabilizaci krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron

Kombinace telmisartanu s diuretikem je kontraindikována u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

V důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. podáváním telmisartanu s dalšími blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému) se proto nedoporučuje. Pokud je podání takové kombinace považováno za nutné, je doporučeno pečlivé sledování renálních funkcí.

Ostatní stavy provázené stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (t.j. například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky ovlivňujícími tento systém spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií, nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se u nich léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancí je nutná zvýšená opatrnost u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu

Neexistují žádné údaje podporující užívání přípravku Onduarp u nestabilní anginy pectoris a v průběhu infarktu myokardu nebo v průběhu jednoho měsíce po něm.

Srdeční selhání

V dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem (PRAISE-2) u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV neischemické etiologie bylo podávání amlodipinu spojeno se zvýšeným hlášením plicního edému, přestože nebyl žádný významný rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypokalémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, může být potřeba úprava dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, může vést k hyperkalemii. Hyperkalemie může být fatální u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami.

Při zvažování zahájení současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat, jsou:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, a/nebo s přípravky pro suplementaci draslíku. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vést k hyperkalemii, patří náhražky soli obsahující draslík, kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus), a trimetoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení stavu ledvin (například infekční onemocnění), rozpad buněk (například při akutní ischemii končetiny, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U těchto rizikových pacientů musí být hladina draslíku v séru pečlivě monitorována (viz bod 4.5).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktosy nesmí přípravek Onduarp užívat.

Jiné

Stejně jako u kteréhokoliv jiného antihypertenzivního léčivého přípravku může nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné vzájemné interakce mezi oběma složkami této fixní kombinace nebyly v klinických studiích pozorovány.

Interakce vyskytující se v souvislosti s kombinací
Žádné studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiné antihypertenzivní léčivé přípravky

Účinek přípravku Onduarp na snížení krevního tlaku může být zesílen současným podáváním jiných antihypertenziv.

Léčivé přípravky s potenciálem ke snížení krevního tlaku

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků lze očekávat, že tyto přípravky mohou zesílit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně přípravku Onduarp: např. baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva. Dále může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem.

Kortikosteroidy (systémové podávání)

Snížení antihypertenzivního účinku.

Interakce související s telmisartanem

Kontraindikováno (viz bod 4.3)

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Kombinace telmisartanu s aliskirenem je kontraindikována u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a nedoporučuje se ani u jiných pacientů (viz body 4.3, 4.4).

Současné podávání se nedoporučuje

Kalium šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako je telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Kalium šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno jejich současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat se zvýšenou opatrností a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicita byly hlášeny při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a s antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. Pokud je podávání takové kombinace nutné, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu lithia v séru.

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

Ramipril

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Interakce související s amlodipinem

Současné podávání vyžadující opatrnost

Inhibitory CYP3A4

Při současném podávání s inhibitorem CYP3A4 erythromycinem u mladých pacientů respektive s diltiazemem u pacientů v pokročilejším věku se plazmatická koncentrace amlodipinu zvýšila o 22 % respektive 50 %. Klinický význam tohoto nálezu je však nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Amlodipin je nutno podávat spolu s inhibitory CYP3A4 se zvýšenou opatrností. Avšak nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přičíst této interakci.

Induktory CYP3A4

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné podávání induktorů CYP3A4 (např. rifampicinu, třezalky tečkované) může vést ke snížení plazmatické koncentrace amlodipinu.

Grapefruit a grapefruitová šťáva

Současné podávání 240 ml grapefruitové šťávy s jednorázovou perorální dávkou amlodipinu 10 mg u 20 zdravých dobrovolníků neprokázalo významný vliv na farmakokinetické vlastnosti amlodipinu. Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se však nadále nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu až o 77% ve srovnání se samotným simvastatinem. Proto by dávka simvastatinu u pacientů, kteří užívají amlodipin, měla být limitována na 20 mg denně.

Jiné

Amlodipin byl bezpečně podáván spolu s digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (s hydroxidem hlinitým, hydroxidem hořečnatým, simetikonem), cimetidinem, cyklosporinem, antibiotiky a perorálními antidiabetiky. Při podávání kombinace amlodipinu se sildenafilem vedly obě látky nezávisle na sobě k vlastnímu snížení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání přípravku Onduarp těhotným ženám nejsou k dispozici. S přípravkem Onduarp nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Telmisartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Studie s telmisartanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil při podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství diagnostikováno, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění oteklíky lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky. Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Údaje o omezeném počtu exponovaných těhotenství neukazují, že by měl amlodipin nebo jiný blokátor kalciových kanálů škodlivý vliv na zdraví plodu. Avšak může nastat riziko prodloužení porodu.

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užívání telmisartanu a/nebo amlodipinu během kojení, podávání přípravku Onduarp se nedoporučuje a během kojení je vhodnější zvolit alternativní léčbu s lepším bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií s fixní kombinací dávek či s jednotlivými léčivými látkami.

Samostatné studie reprodukční toxicity s kombinací telmisartanu a amlodipinu nebyly provedeny. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na mužskou a ženskou plodnost. Stejně tak nebyly hlášeny žádné účinky amlodipinu na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

V předklinických studiích a ve studiích *in vitro* s blokátory kalciových kanálů byly v hlavičkách spermií pozorovány reverzibilní biochemické změny, které mohou snížit schopnost oplodnění. Klinický význam nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Onduarp má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni o tom, že se u nich mohou během léčby objevit nežádoucí účinky, jako je synkopa, somnolence, závrať nebo vertigo (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení a obsluze strojů. Pokud pacienti pociťují tyto nežádoucí účinky, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závratě a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa (méně než 1 případ z 1000 pacientů).

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Onduarp byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s více než 3500 pacienty, z nichž více než 2500 dostávalo telmisartan v kombinaci s amlodipinem.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			cystitis
Psychiatrické poruchy			deprese, úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému	Závratě	somnolence, migréna, bolest hlavy, parestézie	synkopa, periferní neuropatie, hypestézie, dysgeuzie, tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Srdeční poruchy		bradykardie, palpitace	
Cévní poruchy		hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel	
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, průjem, nauzea	zvracení, hypertrofie dásní, dyspepsie, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus	ekzém, erytém, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		artralgie, svalové spazmy (křeče v nohách), myalgie	bolesti zad, bolesti končetin (bolest nohou)
Poruchy ledvin a močových cest			nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektální dysfunkce	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	periferní edém	astenie, bolest na hrudníku,	malátnost

		únavu, edém	
Vyšetření		zvýšení jaterních enzymů	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi

Dodatečné informace o samostatných složkách

Nežádoucí účinky hlášené dříve u jedné ze samostatných složek (telmisartanu nebo amlodipinu) mohou být potenciálními nežádoucími účinky také u přípravku Onduarp, i když nebyly pozorovány v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh.

Telmisartan

Infekce a infestace

Méně časté: Infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy
Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anemie
Vzácné: Trombocytopenie, eozinofilie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita, anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalémie
Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku

Srdeční poruchy

Vzácné: Tachykardie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Flatulence
Vzácné: Žaludeční nevolnost

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy²

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Hyperhidróza
Vzácné: Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), polékový exantém, toxoalergický exantém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: Bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: Onemocnění připomínající chřipku

Vyšetření

Méně časté: Zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Vzácné: Vzestup kreatinfosfokinázy v krvi, pokles hemoglobinu

¹: tento nežádoucí účinek může být náhodný nálezný nebo spojený s dosud neznámým mechanismem

² většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Leukopenie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Hypersenzitivita

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: Hyperglykémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Změny nálady

Vzácné: Zmatenost

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: Extrapiramidový syndrom

Poruchy oka

Méně časté: Poruchy zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Tinnitus

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: Infarkt myokardu, arytmie, komorová tachykardie, fibrilace síní

Cévní poruchy

Velmi vzácné: Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe, rhinitida

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Změny frekvence stolice

Velmi vzácné: Pankreatitida, gastritida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (většinou při cholestáze)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Alopecie, purpura, změny barvy kůže, zvýšené pocení

Velmi vzácné: Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, fotosensitivita

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté:

Poruchy mikce, polakisurie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté:

Gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté:

Bolest

Vyšetření

Méně časté:

Nárůst hmotnosti, pokles hmotnosti

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování budou shodné s vystupňovanými farmakologickými účinky. Očekává se, že nejnapadnějším projevem předávkování telmisartanem bude hypotenze a tachykardie; byla hlášena též bradykardie, závratě, zvýšení sérového kreatininu a akutní selhání ledvin.

Předávkování amlodipinem může mít za následek nadměrnou periferní vazodilataci a případnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně protrahovaná systémová hypotenze až s obrazem šoku s fatálním koncem.

Léčba

Pacient musí být pečlivě monitorován a je nutná symptomatická a podpůrná léčba. Postup závisí na době od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Aktivní uhlí může být užitečné při léčbě předávkování jak telmisartanem, tak amlodipinem.

Je třeba často sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Pokud se objeví hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže naznak s elevací končetin a rychle je třeba podat náhradu solí a objemu. Je nutno zavést podpůrnou léčbu. Nitrožilní podání kalcium-glukonátu může být přínosem při snaze zvrátit účinek blokády kalciového kanálu. Telmisartan a amlodipin nejsou odstraňovány hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky ovlivňující systém renin-angiotenzin, antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů: ATC kód: C09DB04.

Přípravek Onduarp kombinuje dvě antihypertenzní látky, u nichž se mechanismus kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí vzájemně doplňuje: jde o antagonistu receptoru angiotenzinu II - telmisartan a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu - amlodipin.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzivní účinek, který vede ke snížení krevního tlaku ve větší míře, než je tomu u jednotlivých samostatných komponent.

Přípravek Onduarp užívaný jednou denně sníží efektivně a důsledně krevní tlak po dobu 24 hodin při podání dávky v terapeutickém rozmezí.

Telmisartan

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt

jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje angiotenzin konvertující enzym (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u lidí téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá konstantně 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorthiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajících tato dvě antihypertenziva.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů patřící do dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu je dán přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence a snížení krevního tlaku. Experimentální údaje ukazují, že se amlodipin váže na dihydropyridinová i non-dihydropyridinová vazebná místa. Amlodipin působí relativně selektivně na cévy, jeho účinek na buňky hladké svaloviny cév je větší než účinek na svalové buňky srdce.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně sníží krevní tlak v poloze vleže naznak i v poloze vestoje po celou dobu 24hodinového intervalu. Díky pomalému nástupu účinku se po podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin měly terapeutické dávky amlodipinu za následek snížení renální vaskulární rezistence a vzestup glomerulární filtrace a efektivního renálního plazmatického průtoku beze změny filtrační frakce či proteinurie.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo se změnami plazmatických hladin lipidů a jeho podávání je vhodné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Podávání u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na cvičení u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV ukázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení podle měření tolerance cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV užívajících digoxin, diuretika a ACE inhibitory ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidoty při srdečním selhání.

V pokračovací dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů či objektivních nálezů naznačujících základní ischemické onemocnění, při stabilních dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V té samé populaci byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému, ale nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem.

Telmisartan/Amlodipin

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojité slepé a placebem kontrolované faktoriální studii s paralelním uspořádáním skupin u 1461 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí (střední diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a ≤ 119 mmHg), vedla léčba každou kombinovanou dávkou přípravku Onduarp k významně vyššímu snížení diastolického i systolického krevního tlaku a k vyšší míře dosažení kontroly tlaku v porovnání s monoterapií jednotlivými komponentami přípravku.

Přípravek Onduarp vykázal s dávkou související pokles systolického/diastolického krevního tlaku napříč rozsahem terapeutických dávek ve výši -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) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Snížení diastolického krevního tlaku < 90 mmHg bylo dosaženo u 71,6 %, respektive 74,8 %, 82,1 % a 85,3 % pacientů. Hodnoty jsou přizpůsobeny na výchozí stav a zemi.

Většina antihypertenzivního účinku byla dosažena během 2 týdnů od zahájení terapie.

V podskupině 1050 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (s DTK ≥ 100 mmHg) 32,7 - 51,8 % dostatečně reagovalo na monoterapii buď telmisartanem nebo amlodipinem. Pozorované průměrné změny systolického/diastolického krevního tlaku při kombinované léčbě obsahující amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg při dávce 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg při dávce 80 mg/5 mg) byly srovnatelné nebo vyšší než změny pozorované s amlodipinem 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a byly spojeny s významně nižším výskytem edému (1,4 % při dávce 40 mg/5 mg; 0,5 % při dávce 80 mg/5 mg; 17,6 % s amlodipinem 10 mg).

Automatická ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) provedená u podskupiny 562 pacientů potvrdila výsledky, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované v klinických podmínkách, a to konzistentně po dobu celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

V další multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 1097 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 5 mg, přípravek Onduarp (40 mg/5 mg nebo 80 mg/5 mg) nebo amlodipin samotný (5 mg nebo 10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než obě dávky monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-13,6/-9,4 mmHg a -15,0/-10,6 mmHg pro kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg a -11,1/-8,0 mmHg pro amlodipin 5 mg a 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s odpovídající monoterapií (56,7 % a 63,8 % při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg versus 42 % a 56,7 % při amlodipinu 5 mg a 10 mg). Výskyt edému byl výrazně nižší při kombinaci 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg ve srovnání s amlodipinem 10 mg (4,4 % versus 24,9 %).

V jiné multicentrické, randomizované, dvojité slepé, aktivně kontrolované studii s paralelními skupinami dostávalo celkem 947 pacientů s mírnou až závažnou hypertenzí, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly krevního tlaku amlodipinem v dávce 10 mg, přípravek Onduarp (40 mg/10 mg nebo 80 mg/10 mg) nebo amlodipin samotný (10 mg). Po 8 týdnech léčby byla každá kombinace statisticky významně lepší než monoterapie amlodipinem, pokud jde o snížení systolického a diastolického krevního tlaku (-11,1/-9,2 mmHg a -11,3/-9,3 mmHg při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg při amlodipinu 10 mg), a při kombinaci bylo dosaženo vyšší

míry kontroly diastolického krevního tlaku ve srovnání s monoterapií (63,7 % a 66,5 % při kombinaci 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg versus 51,1 % při amlodipinu 10 mg).

Ve dvou korespondujících otevřených studiích s dlouhodobým sledováním, které trvaly po dobu dalších 6 měsíců, se účinek přípravku Onduarp udržel po celé hodnocené období. Vedle toho bylo prokázáno, že se u některých pacientů s krevním tlakem nedostatečně kontrolovaným přípravkem Onduarp 40 mg/10 mg projevil dodatečný pokles krevního tlaku po zvýšení dávky přípravku Onduarp na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku Onduarp v programu klinických studií byl nízký, nežádoucí účinky zaznamenalo pouze 12,7 % léčených pacientů. Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly periferní edém a závrať (viz také bod 4.8). Hlášené nežádoucí účinky byly ve shodě s nežádoucími účinky očekávanými z bezpečnostních profilů jednotlivých komponent telmisartanu a amlodipinu. Žádné nové nebo závažnější nežádoucí účinky nebyly pozorovány. Příhody se vztahem k edému (periferní edém, generalizovaný edém a edém) byly konzistentně nižší u pacientů, kteří dostávali přípravek Onduarp, oproti pacientům, kteří užívali amlodipin 10 mg. Ve studii s faktoriálním uspořádáním byl výskyt edému 1,3 % u přípravku Onduarp 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg, 8,8 % u přípravku Onduarp 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg a 18,4 % u amlodipinu 10 mg. U pacientů s krevním tlakem nekontrolovaným amlodipinem 5 mg byl výskyt edému 4,4 % pro 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pro amlodipin 10 mg.

Antihypertenzivní účinek přípravku Onduarp byl podobný bez ohledu na věk a pohlaví a byl podobný u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Přípravek Onduarp nebyl studován v žádné jiné populaci pacientů, než v populaci pacientů s hypertenzí. Telmisartan byl studován v rozsáhlé studii zaměřené na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (ONTARGET). Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou pectoris a angiograficky dokumentovaným onemocněním koronárních tepen.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Onduarp u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixní kombinace

Rychlost a míra absorpce přípravku Onduarp jsou shodné s biologickou dostupností telmisartanu a amlodipinu při jejich podání ve formě individuálních tablet.

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodin po podání jsou plazmatické koncentrace podobné, ať je telmisartan podán nalačno nebo současně s jídlem.

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací za 6-12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla stanovena mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Distribuční objem amlodipinu je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že u pacientů s hypertenzí je přibližně 97,5% cirkulujícího amlodipinu vázáno na bílkoviny plasmy.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neúčinné metabolity.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 hodin. Maximální plazmatická koncentrace ($C_{\max}$) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná sloučenina. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Eliminace amlodipinu z plazmy je bifázická s terminálním poločasem eliminace přibližně 30 až 50 hodin při jedné dávce denně. Plazmatické hladiny rovnovážného stavu jsou dosaženy po nepřetržitém podávání po dobu 7-8 dní. 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů amlodipinu se vylučuje močí.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC u telmisartanu mohlo vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty $C_{\max}$ a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Amlodipin vykazuje lineární farmakokinetiku.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace (věk pod 18 let)

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami $C_{\max}$ přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se mezi mladými a staršími pacienty neliší.

Čas k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je podobný u starších i mladších jedinců. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci k poklesu s výsledným nárůstem AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění. Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater

nemění. Clearance amlodipinu je u pacientů s jaterní insuficiencí snížena a důsledkem je nárůst AUC přibližně o 40-60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že se neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipinu nepřekrývají, u jejich kombinace nebylo očekáváno žádné zhoršení toxicity. To bylo ověřeno v subchronické (13týdenní) toxikologické studii u potkanů, u kterých byly testovány dávky 3,2/0,8, 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipinu.

Předklinické údaje dostupné pro jednotlivé komponenty této fixní kombinace jsou uvedeny dále.

Telmisartan

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi), a ke zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, ulcerace nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U obou druhů byly pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Žádný jasný důkaz o teratogenním účinku nebyl pozorován, avšak v toxických dávkách telmisartanu byl zjištěn vliv na postnatální vývoj potomků, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedince, jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myši.

Amlodipin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů bylo po vysokých dávkách pozorováno opoždění vrhu, obtížný vrh a zhoršené přežívání plodů i mláďat. Neobjevil se žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipin-maleátem per os (samci byli léčeni po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před spářením) v dávkách až 10 mg amlodipinu/kg/den (asi 10násobek maximální doporučené dávky u lidí ve výši 10 mg/den na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Brilantní modř FCF (E133)
Černý oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Meglumin
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 25

Předbobtnalý škrob
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 28 tablet nebo aluminium/aluminium perforované jednodávkové blistry (PA/Al/PVC/Al) ve vícenásobném balení obsahujícím 360 (4 balení po 90 x 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. listopadu 2011
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA - 40 mg/5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onduarp 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Onduarp 40 mg/5 mg

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami - 40 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onduarp 40 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA - 40 mg/10 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onduarp 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Onduarp 40 mg/10 mg

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr se 7 tabletami - 40 mg/10 mg
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onduarp 40 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA - 80 mg/5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Onduarp 80 mg/5 mg

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA Z VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Část z vícenásobného balení obsahujícího 4 balení po 90 x 1 tabletě

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Onduarp 80 mg/5 mg

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) SPOLU SPOJENÉ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ - 80 mg/5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 4 balení po 90 x 1 tablete

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Onduarp 80 mg/5 mg

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr se 7 tabletami - 80 mg/5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Jednodávkový blistr s 10 tabletami - 80 mg/5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA - 80 mg/10 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Onduarp 80 mg/10 mg

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA Z VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) – BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE - 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Část z vícenásobného balení obsahujícího 4 balení po 90 x 1 tabletě

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Onduarp 80 mg/10 mg

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ OBSAHUJÍCÍM 360 (4 BALENÍ PO 90 x 1 TABLETĚ) SPOLU SPOJENÉ – S „BLUE BOX“ INFORMACÍ - 80 mg/10 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipin-besylátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E420).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení obsahující 4 balení po 90 x 1 tablete

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Onduarp 80 mg/10 mg

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr se 7 tabletami - 80 mg/10 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Jednodávkový blistr s 10 tabletami - 80 mg/10 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartanum/amlodipinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Onduarp 40 mg/5 mg tablety telmisartanum/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Onduarp a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onduarp užívat
3. Jak se Onduarp užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onduarp uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Onduarp a k čemu se používá

Tablety Onduarp obsahují dvě léčivé látky nazývané telmisartan a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají kontrolovat Váš vysoký krevní tlak:

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „antagonisté (blokátory) receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
 - Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.
- To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a snižují napětí stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Onduarp se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

- u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován amlodipinem.
- u dospělých pacientů, kteří již užívají telmisartan a amlodipin v oddělených tabletách, a kteří si pro pohodlnější podávání přejí užívat místo toho stejné dávky v jediné tabletě.

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může poškodit cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě nebo ke slepotě. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onduarp užívat

Neužívejte přípravek Onduarp

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický/á na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).
- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Onduarp na začátku těhotenství – viz bod Upozornění a opatření a bod Těhotenství).

- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže trpíte nízkým srdečním výdejem z důvodu závažných srdečních potíží.
- jestliže máte cukrovku (diabetes mellitus) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a přípravkem Rasilez.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi předtím, než začnete přípravek Onduarp užívat.

Upozornění a opatření

Oznamte svému lékaři, jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo transplantace ledvin.
- Zúžení tepny vedoucí k jedné nebo k oběma ledvinám (stenóza renální tepny).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteronu (což vede k zadržování vody a soli v těle spolu s kolísáním různých minerálů v krvi).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle způsobeným močopudnou (diuretickou) léčbou (t.j. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem soli, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka (diabetes).
- Zúžení aorty (aortální stenóza).
- Bolesti na hrudi srdečního původu také v klidu nebo při minimální námaze (nestabilní angina pectoris).
- Srdeční infarkt v průběhu posledních čtyř týdnů.

Před užitím přípravku Onduarp se poraďte s lékařem:

- jestliže užíváte Rasilez, lék určený k léčbě vysokého krevního tlaku.
- jestliže užíváte digoxin.

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Onduarp.

Děti a dospívající

Použití přípravku Onduarp u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Onduarp

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. Toto se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Onduarp:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík.
- draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“).
- ACE inhibitory, antagonisté angiotenzin II receptoru, inhibitory reninu.
- NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- Rifampicin, přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Erythromycin (antibiotikum).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin užívaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Rasilez, lék určený k léčbě vysokého krevního tlaku.
- Digoxin.

Podobně jako u jiných léků na snížení krevního tlaku může být účinek přípravku Onduarp oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Přípravek Onduarp může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a snižují krevní tlak, nebo může zesilovat účinek léků s potenciálem ke snížení krevního tlaku (jako je například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva). Nízký krevní tlak může být dále zhoršen alkoholem. Zjistíte to jako závrať, když vstanete.

Onduarp s jídlem a pitím

Viz bod 3.

Grapefruit a grapefruitová šťáva se nesmí konzumovat, pokud užíváte přípravek Onduarp. Je to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva mohou u některých pacientů způsobit zvýšení hladiny léčivé látky amlodipinu v krvi, a tím může dojít k zesílení účinku přípravku Onduarp na snížení krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Onduarp dříve, než otěhotníte, nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná, a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Onduarp. Onduarp se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

Kojení

Porad'te se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Užívání přípravku Onduarp se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během léčby vysokého krevního tlaku pociťovat nežádoucí účinky, jako je mdloba, spavost, závrať nebo pocity točení hlavy (vertigo). Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, neříd'te a neobsluhujte stroje.

Přípravek Onduarp obsahuje sorbitol.

Jestliže Vám bylo lékařem sděleno, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, porad'te se před užíváním přípravku s lékařem.

3. Jak se Onduarp užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Onduarp je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Vyjměte tabletu přípravku Onduarp z blistru až těsně před použitím.

Můžete přípravek Onduarp užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout jednu tabletu 40 mg/5 mg nebo jednu tabletu 40 mg/10 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Onduarp, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice. Můžete pociťovat nízký krevní tlak a rychlé bušení srdce. Také byla hlášena pomalá srdeční činnost, závratě, pokles funkce ledvin včetně selhání ledvin a výrazné a dlouhodobé snížení krevního tlaku včetně šoku a úmrtí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Onduarp

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Onduarp

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Onduarp každý den, pokud Vás lékař nerozhodne jinak. Pokud máte pocit, že účinek přípravku Onduarp je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse (často nazývána "otrava krve", je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Onduarp.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):
Závrať, otoky kotníků (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Spavost, migréna, bolesti hlavy, brnění nebo snížená citlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tlučé), nízký tlak krve (hypotenze), závrať po postavení (ortostatická hypotenze), zčervenání (pocit horka v obličeji), kašel, bolesti žaludku (bolesti břicha), průjem, nevolnost, svědění, bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolesti na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Infekce močového měchýře, pocity smutku (deprese), pocity úzkosti, nespavost, mdloby, poškození nervů v rukou a nohou, snížení citlivosti při dotyku, změny chuti, třes, zvracení, zbytnění dásní, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), sucho v ústech, ekzém (onemocnění kůže), zčervenání kůže, vyrážka, bolesti v zádech, bolest nohou, nutkání na močení během noci, pocit nepohody (malátnost), zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u telmisartanu nebo amlodipinu a mohou se objevit také u přípravku Onduarp:

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších dutin nosních, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku v krvi, potíže s dýcháním, nadmutí břicha, zvýšené pocení, zhoršení funkce ledvin včetně náhlé ztráty schopnosti ledvin pracovat, zvýšená hladina kreatininu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater*, rychlý otok kůže a sliznic, který může vést až k úmrtí (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění připomínající chřipku (například bolesti svalů, pocit celkové nepohody), pokles hemoglobinu (bílkoviny červených krvinek), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

*Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater získaných na základě zkušeností po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýchání/rýma, změny rytmu stolice, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení, obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolesti, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zmatenost.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nadměrné množství cukru v krvi, nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep, zánět cév, zánět slinivky břišní, zánět žaludeční sliznice (gastritida), zánět jater, žlutavé zbarvení kůže (žloutenka), zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém), závažné kožní reakce, kopřivka, závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom), zvýšená citlivost kůže na sluneční záření.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Onduarp uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici za "Použitelné do:". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Vyjměte tabletu přípravku Onduarp z blistru až těsně před použitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Onduarp obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartan a amlodipin.
Jedna tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipinu (ve formě besylátu).
- Pomocnými látkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E133), černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon 25, předbobtnalý škrob, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Jak Onduarp vypadá a co obsahuje toto balení

Onduarp 40 mg/5 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A1 na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

Přípravek Onduarp je dodáván v krabičkách obsahujících 28 tablet v aluminium/aluminiovém blistru.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Onduarp 40 mg/10 mg tablety telmisartanum/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Onduarp a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onduarp užívat
3. Jak se Onduarp užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onduarp uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Onduarp a k čemu se používá

Tablety Onduarp obsahují dvě léčivé látky nazývané telmisartan a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají kontrolovat Váš vysoký krevní tlak:

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „antagonisté (blokátory) receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
 - Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.
- To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a snižují napětí stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Onduarp se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

- u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován amlodipinem.
- u dospělých pacientů, kteří již užívají telmisartan a amlodipin v oddělených tabletách, a kteří si pro pohodlnější podávání přejí užívat místo toho stejné dávky v jediné tabletě.

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může poškodit cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě nebo ke slepotě. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onduarp užívat

Neužívejte přípravek Onduarp

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický/á na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).
- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Onduarp na začátku těhotenství – viz bod Upozornění a opatření a bod Těhotenství).

- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže trpíte nízkým srdečním výdejem z důvodu závažných srdečních potíží.
- jestliže máte cukrovku (diabetes mellitus) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a přípravkem Rasilez.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi předtím, než začnete přípravek Onduarp užívat.

Upozornění a opatření

Oznamte svému lékaři, jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo transplantace ledvin.
- Zúžení tepny vedoucí k jedné nebo k oběma ledvinám (stenóza renální tepny).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteronu (což vede k zadržování vody a soli v těle spolu s kolísáním různých minerálů v krvi).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle způsobeným močopudnou (diuretickou) léčbou (t.j. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem soli, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka (diabetes).
- Zúžení aorty (aortální stenóza).
- Bolesti na hrudi srdečního původu také v klidu nebo při minimální námaze (nestabilní angina pectoris).
- Srdeční infarkt v průběhu posledních čtyř týdnů.

Před užitím přípravku Onduarp se poraďte s lékařem:

- jestliže užíváte Rasilez, lék určený k léčbě vysokého krevního tlaku.
- jestliže užíváte digoxin.

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Onduarp.

Děti a dospívající

Použití přípravku Onduarp u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Onduarp

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. Toto se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Onduarp:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík.
- draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“).
- ACE inhibitory, antagonisté angiotenzin II receptoru, inhibitory reninu.
- NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- Rifampicin, přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Erythromycin (antibiotikum).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin užívaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Rasilez, lék určený k léčbě vysokého krevního tlaku.
- Digoxin.

Podobně jako u jiných léků na snížení krevního tlaku může být účinek přípravku Onduarp oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Přípravek Onduarp může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a snižují krevní tlak, nebo může zesilovat účinek léků s potenciálem ke snížení krevního tlaku (jako je například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva). Nízký krevní tlak může být dále zhoršen alkoholem. Zjistíte to jako závrať, když vstanete.

Onduarp s jídlem a pitím

Viz bod 3.

Grapefruit a grapefruitová šťáva se nesmí konzumovat, pokud užíváte přípravek Onduarp. Je to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva mohou u některých pacientů způsobit zvýšení hladiny léčivé látky amlodipinu v krvi, a tím může dojít k zesílení účinku přípravku Onduarp na snížení krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Onduarp dříve, než otěhotníte, nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná, a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Onduarp. Onduarp se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

Kojení

Porad'te se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Užívání přípravku Onduarp se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během léčby vysokého krevního tlaku pociťovat nežádoucí účinky, jako je mdloba, spavost, závrať nebo pocity točení hlavy (vertigo). Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, neříd'te a neobsluhujte stroje.

Přípravek Onduarp obsahuje sorbitol.

Jestliže Vám bylo lékařem sděleno, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, porad'te se před užíváním přípravku s lékařem.

3. Jak se Onduarp užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Onduarp je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Vyjměte tabletu přípravku Onduarp z blistru až těsně před použitím.

Můžete přípravek Onduarp užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout jednu tabletu 40 mg/5 mg nebo jednu tabletu 40 mg/10 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Onduarp, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice. Můžete pociťovat nízký krevní tlak a rychlé bušení srdce. Také byla hlášena pomalá srdeční činnost, závratě, pokles funkce ledvin včetně selhání ledvin a výrazné a dlouhodobé snížení krevního tlaku včetně šoku a úmrtí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Onduarp

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Onduarp

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Onduarp každý den, pokud Vás lékař nerozhodne jinak. Pokud máte pocit, že účinek přípravku Onduarp je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse (často nazývána "otrava krve", je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Onduarp.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):
Závrať, otoky kotníků (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Spavost, migréna, bolesti hlavy, brnění nebo snížená citlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tlučé), nízký tlak krve (hypotenze), závrať po postavení (ortostatická hypotenze), zčervenání (pocit horka v obličeji), kašel, bolesti žaludku (bolesti břicha), průjem, nevolnost, svědění, bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolesti na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Infekce močového měchýře, pocity smutku (deprese), pocity úzkosti, nespavost, mdloby, poškození nervů v rukou a nohou, snížení citlivosti při dotyku, změny chuti, třes, zvracení, zbytnění dásní, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), sucho v ústech, ekzém (onemocnění kůže), zčervenání kůže, vyrážka, bolesti v zádech, bolest nohou, nutkání na močení během noci, pocit nepohody (malátnost), zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u telmisartanu nebo amlodipinu a mohou se objevit také u přípravku Onduarp:

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších dutin nosních, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku v krvi, potíže s dýcháním, nadmutí břicha, zvýšené pocení, zhoršení funkce ledvin včetně náhlé ztráty schopnosti ledvin pracovat, zvýšená hladina kreatininu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater*, rychlý otok kůže a sliznic, který může vést až k úmrtí (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění připomínající chřipku (například bolesti svalů, pocit celkové nepohody), pokles hemoglobinu (bílkoviny červených krvinek), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

*Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater získaných na základě zkušeností po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýchání/rýma, změny rytmu stolice, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení, obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolesti, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zmatenost.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nadměrné množství cukru v krvi, nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep, zánět cév, zánět slinivky břišní, zánět žaludeční sliznice (gastritida), zánět jater, žlutavé zbarvení kůže (žloutenka), zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém), závažné kožní reakce, kopřivka, závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom), zvýšená citlivost kůže na sluneční záření.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Onduarp uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici za "Použitelné do:". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Vyjměte tabletu přípravku Onduarp z blistru až těsně před použitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Onduarp obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartan a amlodipin.
Jedna tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipinu (ve formě besylátu).
- Pomocnými látkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E133), černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon 25, předbobtnalý škrob, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Jak Onduarp vypadá a co obsahuje toto balení

Onduarp 40 mg/10 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A2 na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

Přípravek Onduarp je dodáván v krabičkách obsahujících 28 tablet v aluminium/aluminiovém blistru.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Onduarp 80 mg/5 mg tablety telmisartanum/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Onduarp a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onduarp užívat
3. Jak se Onduarp užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onduarp uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Onduarp a k čemu se používá

Tablety Onduarp obsahují dvě léčivé látky nazývané telmisartan a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají kontrolovat Váš vysoký krevní tlak:

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „antagonisté (blokátory) receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
 - Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.
- To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a snižují napětí stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Onduarp se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

- u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován amlodipinem.
- u dospělých pacientů, kteří již užívají telmisartan a amlodipin v oddělených tabletách, a kteří si pro pohodlnější podávání přejí užívat místo toho stejné dávky v jediné tabletě.

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může poškodit cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě nebo ke slepotě. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onduarp užívat

Neužívejte přípravek Onduarp

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický/á na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).
- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Onduarp na začátku těhotenství – viz bod Upozornění a opatření a bod Těhotenství).

- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže trpíte nízkým srdečním výdejem z důvodu závažných srdečních potíží.
- jestliže máte cukrovku (diabetes mellitus) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a přípravkem Rasilez.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi předtím, než začnete přípravek Onduarp užívat.

Upozornění a opatření

Oznamte svému lékaři, jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo transplantace ledvin.
- Zúžení tepny vedoucí k jedné nebo k oběma ledvinám (stenóza renální tepny).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteronu (což vede k zadržování vody a soli v těle spolu s kolísáním různých minerálů v krvi).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle způsobeným močopudnou (diuretickou) léčbou (t.j. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem soli, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka (diabetes).
- Zúžení aorty (aortální stenóza).
- Bolesti na hrudi srdečního původu také v klidu nebo při minimální námaze (nestabilní angina pectoris).
- Srdeční infarkt v průběhu posledních čtyř týdnů.

Před užitím přípravku Onduarp se poraďte s lékařem:

- jestliže užíváte Rasilez, lék určený k léčbě vysokého krevního tlaku.
- jestliže užíváte digoxin.

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Onduarp.

Děti a dospívající

Použití přípravku Onduarp u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Onduarp

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. Toto se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Onduarp:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík.
- draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“).
- ACE inhibitory, antagonisté angiotenzin II receptoru, inhibitory reninu.
- NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- Rifampicin, přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Erythromycin (antibiotikum).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin užívaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Rasilez, lék určený k léčbě vysokého krevního tlaku.
- Digoxin.

Podobně jako u jiných léků na snížení krevního tlaku může být účinek přípravku Onduarp oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Přípravek Onduarp může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a snižují krevní tlak, nebo může zesilovat účinek léků s potenciálem ke snížení krevního tlaku (jako je například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva). Nízký krevní tlak může být dále zhoršen alkoholem. Zjistíte to jako závrať, když vstanete.

Onduarp s jídlem a pitím

Viz bod 3.

Grapefruit a grapefruitová šťáva se nesmí konzumovat, pokud užíváte přípravek Onduarp. Je to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva mohou u některých pacientů způsobit zvýšení hladiny léčivé látky amlodipinu v krvi, a tím může dojít k zesílení účinku přípravku Onduarp na snížení krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Onduarp dříve, než otěhotníte, nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná, a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Onduarp. Onduarp se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

Kojení

Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Užívání přípravku Onduarp se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojit, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během léčby vysokého krevního tlaku pociťovat nežádoucí účinky, jako je mdloba, spavost, závrať nebo pocity točení hlavy (vertigo). Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, neříďte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Onduarp obsahuje sorbitol.

Jestliže Vám bylo lékařem sděleno, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, poradte se před užíváním přípravku s lékařem.

3. Jak se Onduarp užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Onduarp je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Vyjměte tabletu přípravku Onduarp z blistru až těsně před použitím.

Můžete přípravek Onduarp užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout jednu tabletu 40 mg/5 mg nebo jednu tabletu 40 mg/10 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Onduarp, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice. Můžete pociťovat nízký krevní tlak a rychlé bušení srdce. Také byla hlášena pomalá srdeční činnost, závratě, pokles funkce ledvin včetně selhání ledvin a výrazné a dlouhodobé snížení krevního tlaku včetně šoku a úmrtí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Onduarp

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Onduarp

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Onduarp každý den, pokud Vás lékař nerozhodne jinak. Pokud máte pocit, že účinek přípravku Onduarp je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse (často nazývána "otrava krve", je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Onduarp.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):
Závrať, otoky kotníků (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Spavost, migréna, bolesti hlavy, brnění nebo snížená citlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tlučé), nízký tlak krve (hypotenze), závrať po postavení (ortostatická hypotenze), zčervenání (pocit horka v obličeji), kašel, bolesti žaludku (bolesti břicha), průjem, nevolnost, svědění, bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolesti na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Infekce močového měchýře, pocity smutku (deprese), pocity úzkosti, nespavost, mdloby, poškození nervů v rukou a nohou, snížení citlivosti při dotyku, změny chuti, třes, zvracení, zbytnění dásní, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), sucho v ústech, ekzém (onemocnění kůže), zčervenání kůže, vyrážka, bolesti v zádech, bolest nohou, nutkání na močení během noci, pocit nepohody (malátnost), zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u telmisartanu nebo amlodipinu a mohou se objevit také u přípravku Onduarp:

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších dutin nosních, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku v krvi, potíže s dýcháním, nadmutí břicha, zvýšené pocení, zhoršení funkce ledvin včetně náhlé ztráty schopnosti ledvin pracovat, zvýšená hladina kreatininu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater*, rychlý otok kůže a sliznic, který může vést až k úmrtí (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění připomínající chřipku (například bolesti svalů, pocit celkové nepohody), pokles hemoglobinu (bílkoviny červených krvinek), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

*Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater získaných na základě zkušeností po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýchání/rýma, změny rytmu stolice, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení, obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolesti, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zmatenost.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nadměrné množství cukru v krvi, nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep, zánět cév, zánět slinivky břišní, zánět žaludeční sliznice (gastritida), zánět jater, žlutavé zbarvení kůže (žloutenka), zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém), závažné kožní reakce, kopřivka, závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom), zvýšená citlivost kůže na sluneční záření.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Onduarp uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za "Použitelné do:". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Vyjměte tabletu přípravku Onduarp z blistru až těsně před použitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Onduarp obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartan a amlodipin.
Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipinu (ve formě besylátu).
- Pomocnými látkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E133), černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon 25, předbobtnalý škrob, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Jak Onduarp vypadá a co obsahuje toto balení

Onduarp 80 mg/5 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A3 na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

Přípravek Onduarp je dodáván v krabičkách obsahujících 28 tablet v aluminium/aluminiovém blistru a v krabičkách obsahujících 360 (4 x 90 x 1) tablet v aluminium/aluminiovém perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Onduarp 80 mg/10 mg tablety telmisartanum/amlodipinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Onduarp a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onduarp užívat
3. Jak se Onduarp užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onduarp uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Onduarp a k čemu se používá

Tablety Onduarp obsahují dvě léčivé látky nazývané telmisartan a amlodipin. Obě tyto látky pomáhají kontrolovat Váš vysoký krevní tlak:

- Telmisartan patří do skupiny látek nazývaných „antagonisté (blokátory) receptoru angiotenzinu II“. Angiotenzin II je látka vznikající v těle, která způsobuje zúžení cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Telmisartan působí blokádu účinku angiotenzinu II.
 - Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin zastavuje přesun vápníku do stěny krevních cév, což brání jejich zúžení.
- To znamená, že obě tyto léčivé látky působí společně a snižují napětí stěn cév. Následkem toho se cévy uvolňují a krevní tlak klesá.

Onduarp se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku

- u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován amlodipinem.
- u dospělých pacientů, kteří již užívají telmisartan a amlodipin v oddělených tabletách, a kteří si pro pohodlnější podávání přejí užívat místo toho stejné dávky v jediné tabletě.

Jestliže vysoký krevní tlak není léčen, může poškodit cévy v řadě orgánů, což může někdy vést k srdečnímu infarktu, k selhání srdce nebo ledvin, k cévní mozkové příhodě nebo ke slepotě. V době před vznikem poškození zvýšený krevní tlak obvykle nemá žádné příznaky. Proto je velmi důležité pravidelným měřením ověřovat, zda jsou hodnoty krevního tlaku v normálním rozmezí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onduarp užívat

Neužívejte přípravek Onduarp

- jestliže jste alergický(á) na telmisartan nebo amlodipin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický/á na jiné léky dihydropyridinového typu (jeden z typů blokátorů vápníkového kanálu).
- jestliže jste déle než 3 měsíce těhotná (Také je lepší vyhnout se užívání přípravku Onduarp na začátku těhotenství – viz bod Upozornění a opatření a bod Těhotenství).

- jestliže trpíte závažným onemocněním jater nebo obstrukcí žlučových cest (problémy s odtokem žluči z jater a žlučníku).
- jestliže trpíte nízkým srdečním výdejem z důvodu závažných srdečních potíží.
- jestliže máte cukrovku (diabetes mellitus) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen/a přípravkem Rasilez.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi předtím, než začnete přípravek Onduarp užívat.

Upozornění a opatření

Oznamte svému lékaři, jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) některým z následujících stavů nebo onemocnění:

- Onemocnění ledvin nebo transplantace ledvin.
- Zúžení tepny vedoucí k jedné nebo k oběma ledvinám (stenóza renální tepny).
- Onemocnění jater.
- Problémy se srdcem.
- Zvýšená hladina hormonu aldosteronu (což vede k zadržování vody a soli v těle spolu s kolísáním různých minerálů v krvi).
- Nízký krevní tlak (hypotenze), který s vyšší pravděpodobností může nastat v případě dehydratace organismu (tj. při nadměrné ztrátě vody z těla) nebo při nedostatku soli v těle způsobeným močopudnou (diuretickou) léčbou (t.j. „tabletami na odvodnění“, tzv. diuretiky), při stravě s nízkým obsahem soli, při průjmech nebo zvracení.
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.
- Cukrovka (diabetes).
- Zúžení aorty (aortální stenóza).
- Bolesti na hrudi srdečního původu také v klidu nebo při minimální námaze (nestabilní angina pectoris).
- Srdeční infarkt v průběhu posledních čtyř týdnů.

Před užitím přípravku Onduarp se poraďte s lékařem:

- jestliže užíváte Rasilez, lék určený k léčbě vysokého krevního tlaku.
- jestliže užíváte digoxin.

V případě operace nebo narkózy je nutno sdělit lékaři, že užíváte přípravek Onduarp.

Děti a dospívající

Použití přípravku Onduarp u dětí a dospívajících ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Onduarp

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Váš lékař může dospět k závěru, že je třeba změnit dávkování některých jiných léčivých přípravků, které užíváte, nebo že je nutno přijmout další opatření. V některých případech možná budete muset užívání některého léku ukončit. Toto se týká zejména léků uvedených níže, pokud se užívají současně s přípravkem Onduarp:

- Léky obsahující lithium, užívané k léčbě některých typů deprese.
- Léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, jako jsou náhražky soli obsahující draslík.
- draslík šetřící močopudné léky (draslík šetřící diuretika tzv. „tablety na odvodnění“).
- ACE inhibitory, antagonisté angiotenzin II receptoru, inhibitory reninu.
- NSA (nesteroidní protizánětlivé léky, například kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen), heparin, imunosupresiva (například cyklosporin nebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- Rifampicin, přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

- Léky používané při HIV/AIDS (např. ritonavir) nebo k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol).
- Erythromycin (antibiotikum).
- Diltiazem (lék na srdce).
- Simvastatin užívaný k léčbě zvýšených hladin cholesterolu.
- Rasilez, lék určený k léčbě vysokého krevního tlaku.
- Digoxin.

Podobně jako u jiných léků na snížení krevního tlaku může být účinek přípravku Onduarp oslaben současným užíváním léků ze skupiny NSA (nesteroidních protizánětlivých léků, například kyseliny acetylsalicylové nebo ibuprofenu) nebo kortikosteroidy.

Přípravek Onduarp může zesilovat účinek jiných léků, které jsou užívány k léčbě vysokého krevního tlaku a snižují krevní tlak, nebo může zesilovat účinek léků s potenciálem ke snížení krevního tlaku (jako je například baklofen, amifostin, neuroleptika nebo antidepresiva). Nízký krevní tlak může být dále zhoršen alkoholem. Zjistíte to jako závrať, když vstanete.

Onduarp s jídlem a pitím

Viz bod 3.

Grapefruit a grapefruitová šťáva se nesmí konzumovat, pokud užíváte přípravek Onduarp. Je to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva mohou u některých pacientů způsobit zvýšení hladiny léčivé látky amlodipinu v krvi, a tím může dojít k zesílení účinku přípravku Onduarp na snížení krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí přestat s užíváním přípravku Onduarp dříve, než otěhotníte, nebo jakmile zjistíte, že jste těhotná, a doporučí užívat jiný lék místo přípravku Onduarp. Onduarp se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí se užívat, jestliže jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může v období po třetím měsíci těhotenství způsobit při užívání závažné poškození dítěte.

Kojení

Poradte se s lékařem, pokud kojíte nebo začínáte s kojením. Užívání přípravku Onduarp se nedoporučuje u kojících matek a lékař Vám zřejmě zvolí jinou léčbu, pokud si budete přát kojít, zejména u novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během léčby vysokého krevního tlaku pociťovat nežádoucí účinky, jako je mdloba, spavost, závrať nebo pocity točení hlavy (vertigo). Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, neříďte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Onduarp obsahuje sorbitol.

Jestliže Vám bylo lékařem sděleno, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, poradte se před užíváním přípravku s lékařem.

3. Jak se Onduarp užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Onduarp je jedna tableta denně. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Vyjměte tabletu přípravku Onduarp z blistru až těsně před použitím.

Můžete přípravek Onduarp užívat s jídlem nebo bez něj. Tablety je třeba spolknout a zapít vodou nebo nějakým jiným nealkoholickým nápojem.

Pokud trpíte poruchou činnosti jater, pak by obvyklá dávka neměla přesáhnout jednu tabletu 40 mg/5 mg nebo jednu tabletu 40 mg/10 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Onduarp, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice. Můžete pociťovat nízký krevní tlak a rychlé bušení srdce. Také byla hlášena pomalá srdeční činnost, závratě, pokles funkce ledvin včetně selhání ledvin a výrazné a dlouhodobé snížení krevního tlaku včetně šoku a úmrtí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Onduarp

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte jako dříve. Jestliže tabletu jeden den nevezmete, vezměte si normální dávku následující den. **Nezdvojnásobujte** následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Onduarp

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Onduarp každý den, pokud Vás lékař nerozhodne jinak. Pokud máte pocit, že účinek přípravku Onduarp je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

Musíte okamžitě navštívit lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Sepse (často nazývána "otrava krve", je závažná infekce se zánětlivou odpovědí celého těla), rychlý otok kůže a sliznic (angioedém); tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000), ale jsou extrémně závažné a pacienti by měli tento přípravek přestat užívat a okamžitě navštívit lékaře. Pokud se tyto nežádoucí účinky neléčí, mohou vést k úmrtí. Zvýšený výskyt sepse byl pozorován pouze u telmisartanu, nicméně může se vyskytnout také u přípravku Onduarp.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10):
Závrať, otoky kotníků (edém)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Spavost, migréna, bolesti hlavy, brnění nebo snížená citlivost rukou nebo nohou, pocity točení hlavy (vertigo), pomalá srdeční frekvence, bušení srdce (uvědomování si, že Vaše srdce tlučé), nízký tlak krve (hypotenze), závrať po postavení (ortostatická hypotenze), zčervenání (pocit horka v obličeji), kašel, bolesti žaludku (bolesti břicha), průjem, nevolnost, svědění, bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti svalů, neschopnost dosáhnout erekce, slabost, bolesti na hrudi, únava, otok (edém), zvýšení hladin jaterních enzymů.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Infekce močového měchýře, pocity smutku (deprese), pocity úzkosti, nespavost, mdloby, poškození nervů v rukou a nohou, snížení citlivosti při dotyku, změny chuti, třes, zvracení, zbytnění dásní, pocit nepohody v břiše (břišní diskomfort), sucho v ústech, ekzém (onemocnění kůže), zčervenání kůže, vyrážka, bolesti v zádech, bolest nohou, nutkání na močení během noci, pocit nepohody (malátnost), zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u telmisartanu nebo amlodipinu a mohou se objevit také u přípravku Onduarp:

Telmisartan

U pacientů užívajících samotný telmisartan byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích (například bolesti v krku, zánět vedlejších dutin nosních, běžné nachlazení), nedostatek červených krvinek (anémie), vysoká hladina draslíku v krvi, potíže s dýcháním, nadmutí břicha, zvýšené pocení, zhoršení funkce ledvin včetně náhlé ztráty schopnosti ledvin pracovat, zvýšená hladina kreatininu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zvýšení počtu některých typů bílých krvinek (eozinofilie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nízká hladina krevního cukru (u diabetických pacientů), poruchy zraku, rychlý tep, žaludeční nevolnost, abnormální funkce jater*, rychlý otok kůže a sliznic, který může vést až k úmrtí (angioedém včetně případů vedoucích k úmrtí), kopřivka, poléková vyrážka, zánět šlach, onemocnění připomínající chřipku (například bolesti svalů, pocit celkové nepohody), pokles hemoglobinu (bílkoviny červených krvinek), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

*Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater získaných na základě zkušeností po uvedení telmisartanu na trh se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Amlodipin

U pacientů užívajících samotný amlodipin byly hlášeny následující další nežádoucí účinky:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta ze 100):

Změny nálady, poruchy vidění, zvonění v uších, dušnost, kýchání/rýma, změny rytmu stolice, vypadávání vlasů, neobvyklá tvorba krevních podlitin a krvácení (poškozené červené krvinky), změny barvy kůže, zvýšené pocení, obtíže při močení, zvýšená potřeba močení zejména v noci, zvětšení prsou u mužů, bolesti, zvýšení hmotnosti, pokles hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 1000):

Zmatenost.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 pacienta z 10 000):

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), alergické reakce (například vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, sípavé dýchání, otok tváře nebo nízký krevní tlak), nadměrné množství cukru v krvi, nekontrolovatelné záškuby nebo trhavé pohyby, srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep, zánět cév, zánět slinivky břišní, zánět žaludeční sliznice (gastritida), zánět jater, žlutavé zbarvení kůže (žloutenka), zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou, rychlý otok kůže a sliznic (angioedém), závažné kožní reakce, kopřivka, závažné alergické reakce s výsevem puchýřů na kůži a sliznicích (exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom), zvýšená citlivost kůže na sluneční záření.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Onduarp uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici za "Použitelné do:". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Vyjměte tabletu přípravku Onduarp z blistru až těsně před použitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Onduarp obsahuje

- Léčivými látkami jsou telmisartan a amlodipin.
 - Jedna tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipinu (ve formě besylátu).
- Pomocnými látkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, brilantní modř FCF (E133), černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), magnesium-stearát, kukuřičný škrob, meglumin, mikrokrytalická celulóza, povidon 25, předbobtnalý škrob, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Jak Onduarp vypadá a co obsahuje toto balení

Onduarp 80 mg/10 mg jsou modrobílé oválné dvouvrstvé tablety s vyrytým kódem přípravku A4 na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

Přípravek Onduarp je dodáván v krabičkách obsahujících 28 tablet v aluminium/aluminiovém blistru a v krabičkách obsahujících 360 (4 x 90 x 1) tablet v aluminium/aluminiovém perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován