

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjælpstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 168,64 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå og hvide ovale tolagstabletter præget med produktkoden A1 og firmalogo på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne:

Tillægsbehandling

Onduarp er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin.

Erstatningsbehandling

Voksne patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet få Onduarp tabletter, der indeholder de samme doser af de aktive stoffer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Onduarp er én tablet dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er én Onduarp 80 mg/10 mg tablet pr. dag. Onduarp er indiceret til langtidsbehandling.

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapejuice anbefales ikke, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en kraftigere blodtryksreduktion (se pkt. 4.5).

Tillægsbehandling

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter kan ordineres til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med 5 mg amlodipin alene.

Individuel dosistitrering med komponenterne (dvs. amlodipin og telmisartan) anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. I tilfælde, hvor det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter i behandling med 10 mg amlodipin, som oplever en hvilken som helst dosisbegrænsende bivirkning såsom ødem, kan skiftes til Onduarp 40 mg/5 mg én gang dagligt og dermed få reduceret amlodipin-dosen, uden at det samlede forventede antihypertensive respons reduceres.

Erstatningsbehandling

Patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet én gang dagligt få Onduarp tabletter, der indeholder de samme aktive stoffer i én tablet, med henblik på f.eks. større bekvemmelighed eller bedre kompliance.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population. Der er kun meget begrænset viden om behandling af meget ældre patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller som er i hæmodialyse. Der skal udvises forsigtighed ved brug af Onduarp til sådanne patienter, da amlodipin og telmisartan ikke kan fjernes ved dialyse (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Onduarp til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af telmisartan bør ikke overstige 40 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4). Onduarp er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Onduarps sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Onduarp kan tages sammen med mad eller uden mad. Det anbefales at tage Onduarp med væske.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Biliære obstruktive lidelser og svært nedsat leverfunktion
- Shock (herunder kardiogen shock)
- Svær hypotension
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose i svær grad)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt

Samtidig brug af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet.

Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet, medmindre behandling med angiotensin II-

receptorantagonister sker på tvingende indikation. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er nødvendigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Telmisartan udskilles overvejende med galden. Nedsat clearance kan forventes hos patienter med biliære obstruktive forstyrrelser eller nedsat leverfunktion. For amlodipin, som for alle andre calciumantagonister, er halveringstiden forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion uden der er fastsat nogen dosisanbefalinger. Der skal udvises forsigtighed ved administration af Onduarp til disse patienter.

Renovaskulær hypertension

Når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller patienter med stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er der en øget risiko for svær hypotension og nyresvigt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Periodisk monitorering af kalium- og kreatininniveauerne i serum anbefales, når Onduarp bruges til patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data for anvendelse af Onduarp hos patienter, som kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Telmisartan og amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

Intravaskulær hypovolæmi

Især efter den første dosis kan symptomatisk hypotension forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, saltfattig kost, diarré eller opkastning. De nævnte tilstande bør afhjælpes før indgivelse af telmisartan. Ved hypotension i forbindelse med Onduarp bør patienten placeres i liggende stilling, og om nødvendigt gives intravenøs infusion af isotonisk saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Brug af telmisartan i kombination med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hypotension, synkope, hyperkalæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) er set hos følsomme patienter. Oftest er det set efter anvendelse af flere lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. ved at administrere telmisartan sammen med andre blokkere af renin-angiotensin-aldosteronsystemet) kan derfor ikke anbefales. Tæt monitorering af nyrefunktionen anbefales, hvis kombinationsbehandling vurderes nødvendig.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende styres via aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er set akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller sjældent akut nyresvigt (se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med lægemidler, der påvirker dette system.

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Brug af telmisartan frarådes derfor.

Aorta-og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandles med særlig forsigtighed som ved behandling med andre vasodilatorer.

Ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt

Der er ingen data, som understøtter anvendelsen af Onduarp ved ustabil angina pectoris eller under og inden for en måned efter myokardieinfarkt.

Hjerteinsufficiens

Amlodipin blev, i et langtids, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med patienter med NYHA-klasse III- og IV-hjerteinsufficiens af non-iskæmisk ætiologi, associeret med øget rapportering af pulmonært ødem, uden der var signifikant forskel i forekomsten af forværret hjerteinsufficiens når sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Diabetespatienter, som behandles med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Passende monitorering af blodglucose bør overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være påkrævet.

Hyperkaliæmi

Brugen af lægemidler, der kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi kan medføre døden hos ældre patienter, patienter med nyresvigt, diabetespatienter, patienter, der samtidig bliver behandlet med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller patienter med interkurrente hændelser.

Før initiering af samtidig brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal risk-benefit-forholdet vurderes.

De vigtigste risikofaktorer for hyperkaliæmi, der skal overvejes, er:

- Diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
- Kombination med ét eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller med kaliumtilskud. Lægemidler, der kan fremprovokere hyperkaliæmi, er kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunsuppressiva (ciclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
- Interkurrente hændelser, særligt dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværret nyrefunktion, pludselig forværring af nyretilstanden (f.eks. infektionssygdomme), celledød (f.eks. akut iskæmi i ekstremiteter, rhabdomyolyse, længerevarende trauma).

Hos disse patienter bør kaliumniveauet i serum monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E420). Onduarp bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

Andet

Overdreven nedsættelse af blodtryk hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk hjertekarsygdom kan, som ved andre antihypertensiva, medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke i de kliniske studier observeret nogen interaktioner mellem de to aktive stoffer i denne fastdosiskombination.

Kendte interaktioner ved kombinationen

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Bør tages i betragtning ved samtidig brug.

Andre antihypertensiva

Den blodtryksnænkende virkning ved Onduarp kan øges ved samtidig brug med andre antihypertensiva.

Lægemidler med blodtryksnænkende potentiale

Baseret på de farmakologiske egenskaber kan f.eks. lægemidlerne baclofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva forventes at forstærke de hypotensive virkninger af alle antihypertensiva, herunder Onduarp. Desuden kan ortostatisk hypotension forværres ved indtagelse af alkohol.

Kortikosteroider (systemisk administrationsvej)

Reduktion af den antihypertensive virkning.

Interaktioner associeret til telmisartan

Kontraindiceret (se pkt.4.3)

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombination af telmisartan med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og anbefales ikke til andre patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig brug, der frarådes

Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud

Angiotensin II-receptorantagonister såsom telmisartan svækker det diuretisk inducerede kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika f.eks. spironolacton, eplereton, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidig brug er indiceret på grund af dokumenteret hypokaliæmi, skal de bruges med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

Lithium

Der er rapporteret om reversibel forøgelse af serumlitiumkoncentrationer og toksicitet ved administration af litium samtidig med angiotensinkonverterende enzymhæmmere og med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis det viser sig nødvendigt at bruge kombinationen, anbefales det at monitorere serumlitiumniveauerne nøje.

Samtidig brug, der kræver forsigtighed

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler

NSAID'er (dvs. acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske dosisregimener, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID'er) kan reducere den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase, resultere i yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt, hvilket sædvanligvis er reversibelt. Ved administrering af kombinationen skal derfor udvises forsigtighed, særligt hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og nyrefunktionen bør monitoreres, ved initiering og under samtidig behandling.

Ramipril

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Samtidig brug, der skal tages i betragtning

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin- $C_{\max}$ (49 %) og $-C_{\min}$ (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Interaktioner associeret til amlodipin

Samtidig brug, der kræver forsigtighed

CYP3A4-hæmmere

Ved brug sammen med henholdsvis CYP3A4-hæmmere erythromycin hos unge patienter og diltiazem hos ældre patienter steg plasmakoncentrationen af amlodipin med henholdsvis 22% og 50%. Den kliniske relevans heraf er usikker. Det kan ikke udelukkes, at stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan øge plasmakoncentrationerne af amlodipin i højere grad end ved diltiazem. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af amlodipin sammen med CYP3A4-hæmmere. Der er dog ikke rapporteret om uønskede hændelser, der relateres til sådanne interaktioner.

CYP3A4-induktorer

Der er ingen viden om virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig brug af CYP3A4-induktorer (dvs. rifampicin, Hypericum perforatum) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin.

Grapefrugt og grapefrugtjuice

240 ml grapefrugtjuice givet samtidig med en enkelt oral dosis på 10 mg amlodipin til 20 raske frivillige viste ikke nogen signifikant virkning på de farmakokinetiske egenskaber for amlodipin. Samtidig indtagelse af amlodipin og grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales fortsat ikke til patienter, da biotilgængeligheden af amlodipin kan øges hos nogen og resultere i forstærket hypotensiv virkning.

Samtidig brug, der skal tages i betragtning

Simvastatin

Samtidig behandling med 80 mg simvastatin og gentagne doser amlodipin resulterede i en øget eksponering for simvastatin med op til 77% sammenlignet med simvastatin alene. Til patienter i behandling med amlodipin bør dosis af simvastatin derfor begrænses til 20 mg dagligt.

Andre

Amlodipin har uden problemer været administreret sammen med digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, antacida (aluminiumhydroxid, magnesiumhydroxid, simeticon), cimetidin, ciclosporin, antibiotika og perorale hypoglykæmiske lægemidler. Ved kombination af amlodipin og sildenafil udviste hvert stof deres egen uafhængige blodtrykssænkende virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data fra brug af Onduarp hos gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet i dyrestudier med Onduarp.

Telmisartan

Brug af angiotensin II-receptorantagonister frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-receptorantagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ikke afgørende epidemiologisk bevis for risikoen for teratogenicitet efter eksponering over for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Mens der ikke findes nogen kontrollerede epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-receptorantagonister, kan der eksistere lignende risici for denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses for at være af afgørende betydning, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-receptorantagonist i andet og tredje trimester er kendt for at inducere føtotoxicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er behandlet med angiotensin II-receptorantagonister fra graviditetens andet trimester, anbefales ultralydsundersøgelse af fostrets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Data fra et begrænset antal graviditeter med eksponering indikerer ikke, at amlodipin eller andre calciumantagonister har nogen skadelig virkning på fosterets helbred. Der kan dog være risiko for forlænget fødsel.

Amning

Da der ikke er nogen viden vedrørende brugen af telmisartan og/eller amlodipin under amning, frarådes brug af Onduarp, og alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, særligt under amning af en nyfødt eller et for tidligt født spædbarn.

Fertilitet

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske studier for fastdosiskombinationen eller for de enkelte aktive stoffer.

Der er ikke gennemført separate reproduktionstoksicitetsstudier med kombination af telmisartan og amlodipin.

I de prækliniske studier blev der ikke observeret nogen virkninger af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Tilsvarende er der heller ikke rapporteret om virkninger af amlodipin på fertiliteten hos hanner eller hunner (se afsnit 5.3).

I prækliniske studier og *in vitro*-studier med calciumantagonister er set reversible biokemiske forandringer i hovedet af spermatozoer, som kan nedsætte befrugtningsevnen. Der er ikke påvist nogen klinisk relevans.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Onduarp har moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at de kan opleve bivirkninger såsom synkope, døsighed, svimmelhed eller vertigo under behandlingen (se pkt. 4.8). Derfor skal det anbefales, at der udvises forsigtighed, når patienten fører et motorkøretøj eller betjener maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, skal undgå at foretage sig ting, der er potentielt farlige, såsom at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De almindeligste uønskede hændelser omfatter svimmelhed og perifere ødemer. Alvorlig synkope er set i sjældne tilfælde (mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Sikkerheden og tolerabiliteten ved brug af Onduarp er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med over 3.500 patienter, hvoraf over 2.500 modtog telmisartan i kombination med amlodipin.

Tabel med liste over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed ved anvendelse af følgende definition:
meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-Klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			Cystitis
Psyriske forstyrrelser			depression, angst, insomni
Nervesystemet	Svimmelhed	døsighed, nigræne, hovedpine, paræstesi	synkope, perifer neuropati, hypæstesi, dysgeusi, tremor
Øre og labyrint		vertigo	
Hjerte		bradykardi, palpitationer	
Vaskulære sygdomme		hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen	
Luftveje, thorax og mediastinum		hoste	
Mave-tarm-kanalen		abdominale smerter, diarré, nausea	opkastning, gingival hypertrofi, dyspepsi, mundtørhed
Hud og subkutane væv		pruritus	eksem, erytem, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv		artralgi, muskelspasmer (kramper i benene), myalgi	rygsmerter, smerter i ekstremiteterne (smerter i benene)
Nyrer og urinveje			Natlig vandlading
Det reproduktive system og mammae		erekttil dysfunktion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	perifert ødem	asteni, smerter i brystet, træthed, ødemer	utilpashed

Undersøgelser		forhøjede leverenzymtal	forhøjet urinsyre niveau i blodet
---------------	--	----------------------------	--------------------------------------

Yderligere oplysninger for de aktive stoffer

Tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af de aktive stoffer (telmisartan eller amlodipin) kan ligeledes være mulige bivirkninger ved Onduarp, selvom de ikke er observeret i kliniske studier eller efter markedsføring.

Telmisartan

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig:	Infektion i de øvre luftveje, herunder faryngitis og sinusitis, urinvejsinfektion, herunder cystitis
Sjælden:	Sepsis, herunder med fatal udgang ¹

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig:	Anæmi
Sjælden:	Trombocytopeni, eosinofili

Immunsystemet

Sjælden:	Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion
----------	--------------------------------------

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig:	Hyperkaliæmi
Sjælden:	Hypoglykæmi (hos diabetikere)

Øjne

Sjælden:	Synsforstyrrelser
----------	-------------------

Hjerte

Sjælden:	Takykardi
----------	-----------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø
------------------	--------

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig:	Flatulens
Sjælden:	Mavekneb

Lever og galdeveje

Sjælden:	Anormal leverfunktion, leversygdom ²
----------	---

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig:	Hyperhidrose
Sjælden:	Angioødem (med dødelig udgang), lægemiddelrelateret udslæt, toksisk hududslæt, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv

Sjælden:	Smerter i sener (tendinitis-lignende symptomer)
----------	---

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig:	Nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt
------------------	--

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Sjælden: Influenza-lignende sygdom

Undersøgelser

Ikke almindelig: Forhøjet blodkreatinin

Sjælden: Forhøjet kreatinkinase i blodet, nedsat hæmoglobin

¹: hændelsen kan være en tilfældighed eller relateret til en endnu ukendt mekanisme

²: de fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom rapporteret for telmisartan efter markedsføringen forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at opleve disse bivirkninger.

Amlodipin:

Blod og lymfesystem

Sjælden: Leukocytopeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Meget sjælden: Overfølsomhed

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden: Hyperglykæmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Humørsvingninger

Sjælden: Konfusion

Nervesystemet

Meget sjælden: Ekstrapyramidal syndrom

Øjne

Ikke almindelig: Nedsat syn

Øre og labrynt

Ikke almindelig: Tinnitus

Hjerte

Meget sjælden: Myokardieinfarkt, arytm, ventrikulær takykardi, atrieflimren

Vaskulære sygdomme

Sjælden: Vaskulitis

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø, rinitis

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig: Ændrede afføringsvaner

Meget sjælden: Pankreatitis, gastritis

Lever og galdeveje

Meget sjælden: Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymtal (i reglen konsistent med kolestase)

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose

Meget sjælden:	Angioødem, erythema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnsons syndrom, fotosensitivitet
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig:	Vandladningsforstyrrelser, pollakisuri
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig:	Gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig:	Smerter
Undersøgelser	
Ikke almindelig:	Vægtøgning, vægttab

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering forventes at være som ved unormal høj farmakologisk virkning. De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, stigning i serumkreatinin og akut nyresvigt er også blevet rapporteret. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og risiko for refleks-takykardi. Udtalt og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension og med shock med dødelig udgang er set.

Behandling

Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er gået siden indtagelse, samt af symptomernes sværhedsgrad. De anbefalede forholdsregler omfatter provokeret emesis og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering med både telmisartan og amlodipin. Serumelektrolytter og -kreatinin skal monitoreres hyppigt. Hvis hypotension indtræder, skal patienten placeres i liggende stilling med hævede ekstremiteter, og der skal hurtigt gives salt- og væskeerstatning. Der skal iværksættes understøttende behandling. Intravenøst calciumglyconat kan have en gavnlig effekt på ophævelsen af calciumkanalblokaden. Telmisartan og amlodipin fjernes ikke ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-antagonister og calciumantagonister; ATC-kode: C09DB04.

Onduarp kombinerer to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension: en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridin-calciumantagonist, amlodipin. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning ved at nedsætte blodtrykket i større grad end hver komponent alene. Onduarp én gang dagligt giver en effektiv og konsistent nedsættelse af blodtrykket i hele dosisintervallet på 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er en peroralt aktiv og specifik angiotensin II-receptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan flytter angiotensin II med meget høj affinitet fra dets proteinbindingssted på AT₁-receptorundertypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ikke nogen delvis

agonistaktivitet på AT₁-receptoren. Telmisartan binder AT₁-receptoren selektivt. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT₂ og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasmaaldosteron-niveauerne sænkes af telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke humant plasmarenin og blokerer heller ikke ionkanaler. Telmisartan hæmmer ikke "angiotensin-converting-enzyme" (kininase II), som også nedbryder bradykinin. Det forventes derfor ikke, at bradykinin-medierede bivirkninger potenseres.

En dosis på 80 mg telmisartan hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-fremkaldte blodtryksstigning. Den hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og er stadig målbar i op til 48 timer.

Efter den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive aktivitet gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtryk opnås generelt 4 til 8 uger efter behandlingsstart og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som vist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet i placebokontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis, hvor trough/peak ratio var over 80 % efter doser på 40 og 80 mg telmisartan. Tilsyneladende er der en tendens mod dosisafhængighed i forholdt til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk (SBP). Data for diastolisk blodtryk (DBP) er her inkonsistente.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved hvordan lægemidlets diuretiske og natriuretiske effekt medvirker til dets hypotensive aktivitet, er ikke fuldstændig klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske studier ved sammenligning af telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludseligt ophør af behandling med telmisartan vil blodtrykket over en periode på flere dage gradvist vende tilbage til værdierne fra før behandling uden der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med telmisartan, end hos patienter, der fik angiotensin-konverterende enzymhæmmere i kliniske studier med direkte sammenligning af de to antihypertensive behandlinger.

Amlodipin

Amlodipin er en calciuminfluxhæmmer (langsom kanalblokker eller calciumionantagonist), der hæmmer den transmembranale calciuminflux i hjerte og glat muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskulatur, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Dyrestudier antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv og har en større virkning på vaskulære glatte muskelceller end på hjertemuskelceller.

Hos hypertensive patienter reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og stående stilling efter 1 daglig dosis. På grund af den langsomt indsættende virkning er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske amlodipin-doser i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Amlodipin har ikke forårsaget metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og er egnet til patienter med astma, diabetes og urinsyreigt.

Patienter med hjerterinsufficiens

Hæmodynamiske undersøgelser og exercise-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerterinsufficiente patienter i NYHA klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk forværring som målt ved arbejdstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerterinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerterinsufficiens.

I et langtids, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos hjerterinsufficiente patienter i NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmisk sygdom, som fik stabile doser af ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen virkning på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population blev amlodipin associeret med et øget antal indberetninger af lungeødem, selvom der ikke var nogen signifikant forskel på incidensen af forværring af hjerterinsufficiens sammenlignet med placebo.

Telmisartan/amlodipin

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, faktuel, parallelgruppe-, multicenterstudie med 1.461 patienter med let til svær hypertension (gennemsnitligt DBP siddende ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterede behandling med enhver Onduarp kombination i signifikant større reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk og bedre blodtrykskontrol sammenlignet med monoterapi med de to aktive stoffer.

Onduarp viste dosisrelateret reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i dosisintervallerne -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) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reduktion af det diastoliske blodtryk til < 90 mmHg sås hos henholdsvis 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% af patienterne. Værdierne er justeret for baseline og ophavsland.

Størst antihypertensiv virkning sås inden for 2 uger efter behandlingsstart.

32,7 - 51,8% patienter i en delgruppe med 1.050 moderat til svært hypertensive patienter (DBP ≥ 100 mmHg), responderede i tilstrækkelig grad på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerede gennemsnitlige ændringer i systolisk/diastolisk blodtryk set ved kombinationsbehandling indeholdende amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var lig med eller større end de reduktioner set med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg), og var forbundet med signifikant lavere frekvens af ødem (1,4% med 40 mg/5 mg; 0,5% med 80 mg/5 mg; 17,6% med amlodipin 10 mg).

Automatiseret døgnblodtryksmåling (ABPM) hos en delgruppe på 562 patienter bekræftede de resultater, der blev set for reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på klinikken som konsistente over hele dosisintervallet på 24 timer.

I et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik 1.097 let til svær hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg, Onduarp (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationsbehandlingerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg over for -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg). Der blev tillige set en bedre blodtrykskontrol af diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (56,7%, 63,8% med henholdsvis 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg over for 42%, 56,7% med amlodipin henholdsvis 5 mg og 10 mg). Frekvensen af forekomst af ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg end med amlodipin 10 mg (4,4% versus 24,9%).

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik i alt 947 let til svært hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg, Onduarp (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg). Der blev tillige set højere normaliseringsrater for diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (63,7%, 66,5% med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for 51,1% med amlodipin 10 mg).

I to identiske åbne, langtids, follow-up studier gennemført over yderligere 6 måneder, blev virkningen af Onduarp fastholdt i hele studieperioden. Yderlig blev vist, at hos nogle patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med Onduarp 40 mg/10 mg, blev blodtrykket yderligere reduceret ved optitrering til Onduarp 80 mg/10 mg.

Den samlede incidens af bivirkninger ved Onduarp i det kliniske studieprogram var lav, idet kun 12,7% af de behandlede patienter oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var perifert ødem og svimmelhed, se også pkt. 4.8. De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med de forventede bivirkninger fra sikkerhedsprofilen for stofferne telmisartan og amlodipin. Ingen nye eller sværere bivirkninger blev observeret. De ødemrelaterede hændelser (perifert ødem, udbredt ødem og ødem) var konsistent lavere hos patienter, der fik Onduarp, end hos patienter, der modtog amlodipin 10 mg. I studiet med faktisk design var ødemfrekvensen 1,3% med Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8% med Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% med amlodipin 10 mg. Hos patienter, der fik amlodipin 5 mg, og som ikke var kontrollerede, var ødemfrekvensen 4,4% for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% for amlodipin 10 mg.

Den antihypertensive virkning af Onduarp var den samme uanset alder og køn, og den var ens hos patienter med og uden diabetes.

Onduarp er kun undersøgt i patientpopulationer med hypertension. Telmisartan er blevet undersøgt i et stort resultatstudie hos 25.620 patienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (ONTARGET). Amlodipin er undersøgt hos patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Onduarp i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik for fastdosiskombination (FDC)

Absorptionshastighed og -grad for Onduarp er ækvivalent med telmisartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

Absorption

Telmisartan absorberes hurtigt, selvom den absorberede mængde varierer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for telmisartan er ca. 50%. Når telmisartan tages sammen med mad, varierer reduktion i arealet under plasmakonzentrationskurven ($AUC_{0-\infty}$) fra ca. 6% (40 mg-dosis) til ca. 19% (160 mg-dosis). 3 timer efter administration er plasmakonzentrationserne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller sammen med føde.

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser, og der opnås maksimale blodkoncentrationer 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er mellem 64% og 80%. Absorption af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5%), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen (V_{dss}) er ca. 500 l.

Fordelingsvolumen for amlodipin er ca. 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser har vist, at ca. 97,5% af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive patienter.

Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet af modersubstansen. Der er ikke set nogen farmakologisk aktivitet fra konjugatet.

Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning til inaktive metabolitter (ca. 90%) i leveren.

Elimination

Telmisartan har en biekspontiel faldende farmakokinetik med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakonzentration (C_{max}) og i mindre grad arealet under plasmakonzentrationskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan, når det tages i den anbefalede dosis. Plasmakonzentrationerne var højere hos kvinder end hos mænd uden relevant påvirkning af effekten.

Telmisartan udskilles efter peroral (og intravenøs) administration næsten udelukkende med fæces, hovedsageligt som uomdannet stof. Kumulativ urinudskillelse er <1% af dosis. Total plasma-clearance (Cl_{tot}) er høj (ca. 1.000 ml/min) sammenlignet med hepatisk blodgennemstrømning (omkring 1.500 ml/min).

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer konsistent med dosering én gang dagligt. Steady-state koncentration nås efter 7-8 dage. 10% uomdannet amlodipin og 60% af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC for telmisartan forventes ikke at påvirke den terapeutiske virkning. Der er ikke noget lineært forhold mellem doser og plasmaniveauer. C_{max} og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin udviser lineær farmakokinetik.

Særlige populationer

Pædiatrisk population under 18 år

Der er ingen farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

Køn

For telmisartan blev set forskelle i plasmakonzentrationer, idet C_{max} og AUC for kvinder var henholdsvis ca. 3 og 2 gange højere end for mænd.

Ældre

For telmisartan er der ingen forskel i farmakokinetik hos unge og ældre patienter.

For amlodipin var tiden, der går før den maksimale plasmakonzentration er opnået, er ens hos ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget AUC og øget eliminationshalveringstid.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion, blev der observeret fordobling af plasmakonzentrationen af telmisartan. For patienter med nyreinsufficiens og som var i dialyse, blev der dog observeret lavere plasmakonzentrationer. Hos patienter med nyreinsufficiens er telmisartan i høj grad bundet til plasmaprotein og det kan ikke fjernes ved dialyse. Eliminationshalveringstiden

ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion har ikke nogen signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Den absolutte biotilgængelighed af telmisartan var hos patienter med nedsat leverfunktion øget med op til næsten 100%. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Clearance af amlodipin hos patienter med nedsat leverfunktion er nedsat, hvilket medfører en stigning i AUC på ca. 40-60%.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Da de præ-kliniske toksicitetsprofiler for telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventedes ingen forværring i toksiciteten ved kombinationsbehandling. Dette er bekræftet i et subkronisk (13-ugers) toksikologisk studie i rotter, hvor dosisniveauer på 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg telmisartan og amlodipin blev testet.

Prækliniske data for stofferne i denne fastdosiskombination er angivet nedenfor.

Telmisartan

I prækliniske sikkerhedsstudier medførte doser, hvor eksponeringen var sammenlignelig med den i det kliniske terapeutiske område, fandt man reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet carbamid-niveau og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium hos normotensive dyr. Hos hunde sås tubulær dilatation og atrofi. Skader på ventrikelslimhinder (erosion, ulcus eller inflammation) sås hos rotter og hunde. Disse farmakologisk-medierede uønskede virkninger, som er kendt fra prækliniske studier med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, blev forebygget ved peroralt saltvandstilskud. Hos begge arter sås øget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse forandringer, som også udgør en klassevirkning af ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister, synes ikke at have klinisk betydning.

Der er ikke blevet observeret nogen tydelige tegn på teratogenicitet. Ved toksiske doser af telmisartan blev der imidlertid observeret en virkning på den postnatale udvikling af afkommet, såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene. Der var ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og heller ingen tegn på karcinogenicitet hos rotter og mus.

Amlodipin

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. I reproduktionstoksicitetsstudier i rotter blev der ved høje doser set forsinket fødsel, vanskelig fødsel og nedsat føtal overlevelse samt nedsat overlevelse af unger. Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter, der blev behandlet peroralt med amlodipinmaleat (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) i doser på op til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 10 gange den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/dag udtrykt i mg/m²).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kolloid vandfri silica
Brilliant blue FCF (E133)
Sort jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K25
Prægelatineret stivelse
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Tag tabletterne ud af blisteren kort før administration.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blisterkort (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 28 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. november 2011
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Onduarp findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjælpstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 168,64 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå og hvide ovale tolagstabletter præget med produktkoden A2 og firmalogo på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne:

Tillægsbehandling

Onduarp er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin.

Erstatningsbehandling

Voksne patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet få Onduarp tabletter, der indeholder de samme doser af de aktive stoffer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Onduarp er én tablet dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er én Onduarp 80 mg/10 mg tablet pr. dag. Onduarp er indiceret til langtidsbehandling.

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapejuice anbefales ikke, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en kraftigere blodtryksreduktion (se pkt. 4.5).

Tillægsbehandling

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter kan ordineres til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med 10 mg amlodipin.

Individuel dosistitrering med komponenterne (dvs. amlodipin og telmisartan) anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. I tilfælde, hvor det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter i behandling med 10 mg amlodipin, som oplever en hvilken som helst dosisbegrænsende bivirkning såsom ødem, kan skiftes til Onduarp 40 mg/5 mg én gang dagligt og dermed få reduceret amlodipin-dosen, uden at det samlede forventede antihypertensive respons reduceres.

Erstatningsbehandling

Patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet én gang dagligt få Onduarp tabletter, der indeholder de samme aktive stoffer i én tablet, med henblik på f.eks. større bekvemmelighed eller bedre kompliance.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population. Der er kun meget begrænset viden om behandling af meget ældre patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller som er i hæmodialyse. Der skal udvises forsigtighed ved brug af Onduarp til sådanne patienter, da amlodipin og telmisartan ikke kan fjernes ved dialyse (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Onduarp til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af telmisartan bør ikke overstige 40 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4). Onduarp er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Onduarps sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Onduarp kan tages sammen med mad eller uden mad. Det anbefales at tage Onduarp med væske.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Biliære obstruktive lidelser og svært nedsat leverfunktion
- Shock (herunder kardiogen shock)
- Svær hypotension
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose i svær grad)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt

Samtidig brug af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet.

Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet, medmindre behandling med angiotensin II-receptorantagonister sker på tvingende indikation. Ved konstateret graviditet bør behandling med

angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er nødvendigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Telmisartan udskilles overvejende med galden. Nedsat clearance kan forventes hos patienter med biliære obstruktive forstyrrelser eller nedsat leverfunktion. For amlodipin, som for alle andre calciumantagonister, er halveringstiden forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion uden der er fastsat nogen dosisanbefalinger. Der skal udvises forsigtighed ved administration af Onduarp til disse patienter.

Renovaskulær hypertension

Når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller patienter med stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er der en øget risiko for svær hypotension og nyresvigt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Periodisk monitorering af kalium- og kreatininniveauerne i serum anbefales, når Onduarp bruges til patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data for anvendelse af Onduarp hos patienter, som kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Telmisartan og amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

Intravaskulær hypovolæmi

Især efter den første dosis kan symptomatisk hypotension forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, saltfattig kost, diarré eller opkastning. De nævnte tilstande bør afhjælpes før indgivelse af telmisartan. Ved hypotension i forbindelse med Onduarp bør patienten placeres i liggende stilling, og om nødvendigt gives intravenøs infusion af isotonisk saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Brug af telmisartan sammen med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hypotension, synkope, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) er set hos følsomme patienter. Oftest er det set efter anvendelse af flere lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. ved at administrere telmisartan sammen med andre blokkere af renin-angiotensin-aldosteronsystemet) kan derfor ikke anbefales. Tæt monitorering af nyrefunktionen anbefales, hvis kombinationsbehandling vurderes nødvendig.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende styres via aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er set akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller sjældent akut nyresvigt (se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med lægemidler, der påvirker dette system.

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Brug af telmisartan frarådes derfor.

Aorta-og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandles med særlig forsigtighed som ved behandling med andre vasodilatorer.

Ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt

Der er ingen data, som understøtter anvendelsen af Onduarp ved ustabil angina pectoris eller under og inden for en måned efter myokardieinfarkt.

Hjerteinsufficiens

Amlodipin blev, i et langtids, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med patienter med NYHA-klasse III- og IV-hjerteinsufficiens af non-iskæmisk ætiologi, associeret med øget rapportering af pulmonært ødem, uden der var signifikant forskel i forekomsten af forværret hjerteinsufficiens når sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Diabetespatienter, som behandles med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Passende monitorering af blodglucose bør overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være påkrævet.

Hyperkaliæmi

Brugen af lægemidler, der kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi kan medføre døden hos ældre patienter, patienter med nyresvigt, diabetespatienter, patienter, der samtidig bliver behandlet med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller patienter med interkurrente hændelser.

Før initiering af samtidig brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal risk-benefit-forholdet vurderes.

De vigtigste risikofaktorer for hyperkaliæmi, der skal overvejes, er:

- Diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
- Kombination med ét eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller med kaliumtilskud. Lægemidler, der kan fremprovokere hyperkaliæmi, er kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunsuppressiva (ciclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
- Interkurrente hændelser, særligt dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværret nyrefunktion, pludselig forværring af nyretilstanden (f.eks. infektionssygdomme), celledød (f.eks. akut iskæmi i ekstremiteter, rhabdomyolyse, længerevarende trauma).

Hos disse patienter bør kaliumniveauet i serum monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E420). Onduarp bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

Andet

Overdreven nedsættelse af blodtryk hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk hjertekarsygdom kan, som ved andre antihypertensiva, medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke i de kliniske studier observeret nogen interaktioner mellem de to aktive stoffer i denne fastdosiskombination.

Kendte interaktioner ved kombinationen

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Bør tages i betragtning ved samtidig brug.

Andre antihypertensiva

Den blodtryks-sænkende virkning ved Onduarp kan øges ved samtidig brug med andre antihypertensiva.

Lægemidler med blodtrykssænkende potentiale

Baseret på de farmakologiske egenskaber kan f.eks. lægemidlerne baclofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva forventes at forstærke de hypotensive virkninger af alle antihypertensiva, herunder Onduarp. Desuden kan ortostatisk hypotension forværres ved indtagelse af alkohol.

Kortikosteroider (systemisk administrationsvej)

Reduktion af den antihypertensive virkning.

Interaktioner associeret til telmisartan

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombination af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og anbefales ikke hos andre patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig brug, der frarådes

Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud

Angiotensin II-receptorantagonister såsom telmisartan svækker det diuretisk inducerede kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidig brug er indiceret på grund af dokumenteret hypokaliæmi, skal de bruges med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

Lithium

Der er rapporteret om reversibel forøgelse af serumlitiumkoncentrationer og toksicitet ved administration af litium samtidig med angiotensin II-konverterende enzymhæmmere og med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis det viser sig nødvendigt at bruge kombinationen, anbefales det at monitorere serumlitiumniveauerne nøje.

Samtidig brug, der kræver forsigtighed

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler

NSAID'er (dvs. acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske dosisregimener, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID'er) kan reducere den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase, resultere i yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt, hvilket sædvanligvis er reversibelt. Ved administrering af kombinationen skal derfor udvises forsigtighed, særligt hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og nyrefunktionen bør monitoreres, ved initiering og under samtidig behandling.

Ramipril

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Samtidig brug, der skal tages i betragtning

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin- $C_{\max}$ (49 %) og $-C_{\min}$ (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Interaktioner associeret til amlodipin

Samtidig brug, der kræver forsigtighed

CYP3A4-hæmmere

Ved brug sammen med henholdsvis CYP3A4-hæmmere erythromycin hos unge patienter og diltiazem hos ældre patienter steg plasmakoncentrationen af amlodipin med henholdsvis 22% og 50%. Den kliniske relevans heraf er usikker. Det kan ikke udelukkes, at stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan øge plasmakoncentrationerne af amlodipin i højere grad end ved diltiazem. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af amlodipin sammen med CYP3A4-hæmmere. Der er dog ikke rapporteret om uønskede hændelser, der relateres til sådanne interaktioner.

CYP3A4-induktorer

Der er ingen viden om virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig brug af CYP3A4-induktorer (dvs. rifampicin, Hypericum perforatum) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin.

Grapefrugt og grapefrugtjuice

240 ml grapefrugtjuice givet samtidig med en enkelt oral dosis på 10 mg amlodipin til 20 raske frivillige viste ikke nogen signifikant virkning på de farmakokinetiske egenskaber for amlodipin. Samtidig indtagelse af amlodipin og grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales fortsat ikke til patienter, da biotilgængeligheden af amlodipin kan øges hos nogen og resultere i forstærket hypotensiv virkning.

Samtidig brug, der skal tages i betragtning

Simvastatin

Samtidig behandling med 80 mg simvastatin og gentagne doser amlodipin resulterede i en øget eksponering for simvastatin med op til 77% sammenlignet med simvastatin alene. Til patienter i behandling med amlodipin bør dosis af simvastatin derfor begrænses til 20 mg dagligt.

Andre

Amlodipin har uden problemer været administreret sammen med digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, antacida (aluminiumhydroxid, magnesiumhydroxid, simeticon), cimetidin, ciclosporin, antibiotika og perorale hypoglykæmiske lægemidler. Ved kombination af amlodipin og sildenafil udviste hvert stof deres egen uafhængige blodtrykssænkende virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data fra brug af Onduarp hos gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet i dyrestudier med Onduarp.

Telmisartan

Brug af angiotensin II-receptorantagonister frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-receptorantagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ikke afgørende epidemiologisk bevis for risikoen for teratogenicitet efter eksponering over for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Mens der ikke findes nogen kontrollerede epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-receptorantagonister, kan der eksistere lignende risici for denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses for at være af afgørende betydning, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-receptorantagonist i andet og tredje trimester er kendt for at inducere føtotoxicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er behandlet med angiotensin II-receptorantagonister fra graviditetens andet trimester, anbefales ultralydsundersøgelse af fostrets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Data fra et begrænset antal graviditeter med eksponering indikerer ikke, at amlodipin eller andre calciumantagonister har nogen skadelig virkning på fosterets helbred. Der kan dog være risiko for forlænget fødsel.

Amning

Da der ikke er nogen viden vedrørende brugen af telmisartan og/eller amlodipin under amning, frarådes brug af Onduarp, og alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, særligt under amning af en nyfødt eller et for tidligt født spædbarn.

Fertilitet

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske studier for fastdosiskombinationen eller for de enkelte aktive stoffer.

Der er ikke gennemført separate reproduktionstoksicitetsstudier med kombination af telmisartan og amlodipin.

I de prækliniske studier blev der ikke observeret nogen virkninger af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Tilsvarende er der heller ikke rapporteret om virkninger af amlodipin på fertiliteten hos hanner eller hunner (se afsnit 5.3).

I prækliniske studier og *in vitro*-studier med calciumantagonister er set reversible biokemiske forandringer i hovedet af spermatozoer, som kan nedsætte befrugtningsevnen. Der er ikke påvist nogen klinisk relevans.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Onduarp har moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at de kan opleve bivirkninger såsom synkope, døsighed, svimmelhed eller vertigo under behandlingen (se pkt. 4.8). Derfor skal det anbefales, at der udvises forsigtighed, når patienten fører et motorkøretøj eller betjener maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, skal undgå at foretage sig ting, der er potentielt farlige, såsom at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De almindeligste uønskede hændelser omfatter svimmelhed og perifere ødemer. Alvorlig synkope er set i sjældne tilfælde (mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Sikkerheden og tolerabiliteten ved brug af Onduarp er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med over 3.500 patienter, hvoraf over 2.500 modtog telmisartan i kombination med amlodipin.

Tabel med liste over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed ved anvendelse af følgende definition:
meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			cystitis
Psykkiske forstyrrelser			depression, angst, insomni
Nervesystemet	Svimmelhed	døsighed, migræne, hovedpine, paræstesi	synkope, perifer neuropati, hypæstesi, dysgeusi, tremor
Øre og labyrint		vertigo	
Hjerte		bradykardi, palpitationer	
Vaskulære sygdomme		hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen	
Luftveje, thorax og mediastinum		hoste	
Mave-tarm-kanalen		abdominale smerter, diarré, nausea	opkastning, gingival hypertrofi, dyspepsi, mundtørhed
Hud og subkutane væv		pruritus	eksem, erytem, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv		artralgi, muskelspasmer (kramper i benene), myalgi	rygsmerter, smerter i ekstremiteterne (smerter i benene)
Nyrer og urinveje			Natlig vandlading
Det reproduktive system og mammae		erektile dysfunktion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	perifert ødem	asteni, smerter i brystet, træthed, ødemer	utilpashed
Undersøgelser		forhøjede leverenzymtal	forhøjet urinsyre niveau i blodet

Yderligere oplysninger for de aktive stoffer

Tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af de aktive stoffer (telmisartan eller amlodipin) kan ligeledes være mulige bivirkninger ved Onduarp, selvom de ikke er observeret i kliniske studier eller efter markedsføring.

Telmisartan

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig:	Infektion i de øvre luftveje, herunder faryngitis og sinuitis, urinvejsinfektion, herunder cystitis
Sjælden:	Sepsis, herunder med fatal udgang ¹

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig:	Anæmi
Sjælden:	Trombocytopeni, eosinofili

Immunsystemet

Sjælden:	Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion
----------	--------------------------------------

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig:	Hyperkaliæmi
Sjælden:	Hypoglykæmi (hos diabetikere)

Øjne

Sjælden:	Synsforstyrrelser
----------	-------------------

Hjerte

Sjælden:	Takykardi
----------	-----------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø
------------------	--------

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig:	Flatulens
Sjælden:	Mavekneb

Lever og galdeveje

Sjælden:	Anormal leverfunktion, leversygdom ²
----------	---

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig:	Hyperhidrose
Sjælden:	Angioødem (med dødelig udgang), lægemiddelrelateret udslæt, toksisk hududslæt, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv

Sjælden:	Smerter i sener (tendinitis-lignende symptomer)
----------	---

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig:	Nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt
------------------	--

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjælden:	Influenza-lignende sygdom
----------	---------------------------

Undersøgelser

Ikke almindelig:	Forhøjet blodkreatinin
Sjælden:	Forhøjet kreatinkinase i blodet, nedsat hæmoglobin

¹: hændelsen kan være en tilfældighed eller relateret til en endnu ukendt mekanisme

²: de fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom rapporteret for telmisartan efter markedsføringen forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at opleve disse bivirkninger.

Amlodipin:

Blod og lymfesystem

Sjælden:	Leukocytopeni, trombocytopeni
----------	-------------------------------

Immunsystemet

Meget sjælden:	Overfølsomhed
----------------	---------------

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden:	Hyperglykæmi
----------------	--------------

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig:	Humørsvingninger
Sjælden:	Konfusion

Nervesystemet

Meget sjælden:	Ekstrapyramidalt syndrom
----------------	--------------------------

Øjne

Ikke almindelig:	Nedsat syn
------------------	------------

Øre og labyrint

Ikke almindelig:	Tinnitus
------------------	----------

Hjerte

Meget sjælden:	Myokardieinfarkt, arytmi, ventrikulær takykardi, atrieflimren
----------------	---

Vaskulære sygdomme

Sjælden:	Vaskulitis
----------	------------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø, rinitis
------------------	-----------------

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig	Ændrede afføringsvaner
Meget sjælden:	Pankreatitis, gastritis

Lever og galdeveje

Meget sjælden:	Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymtal (i reglen konsistent med kolestase)
----------------	--

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig:	Alopeeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose
Meget sjælden:	Angioødem, erythema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnsons syndrom, fotosensitivitet

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig:	Vandladningsforstyrrelser, pollakisuri
------------------	--

Det reproduktive system og mammae
Ikke almindelig: Gynækomasti

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Ikke almindelig: Smerter

Undersøgelser
Ikke almindelig: Vægtøgning, vægttab

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering forventes at være som ved unormal høj farmakologisk virkning. De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, stigning i serumkreatinin og akut nyresvigt er også blevet rapporteret. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og risiko for refleks-takykardi. Udtalt og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension til og med shock med dødelig udgang er set.

Behandling

Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er gået siden indtagelse, samt af symptomernes sværhedsgrad. De anbefalede forholdsregler omfatter provokeret emesis og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering med både telmisartan og amlodipin. Serumelektrolytter og -kreatinin skal monitoreres hyppigt. Hvis hypotension indtræder, skal patienten placeres i liggende stilling med hævede ekstremiteter, og der skal hurtigt gives salt- og væskeerstatning. Der skal iværksættes understøttende behandling. Intravenøst calciumglyconat kan have en gavnlig effekt på ophævelsen af calciumkanalblokadens. Telmisartan og amlodipin fjernes ikke ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-antagonister og calciumantagonister; ATC-kode: C09DB04.

Onduarp kombinerer to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension: en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridin-calciumantagonist, amlodipin. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning ved at nedsætte blodtrykket i større grad end hver komponent alene. Onduarp én gang dagligt giver en effektiv og konsistent nedsættelse af blodtrykket i hele dosisintervallet på 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er en peroralt aktiv og specifik angiotensin II-receptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan flytter angiotensin II med meget høj affinitet fra dets proteinbindingssted på AT₁-receptorundertypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ikke nogen delvis agonistaktivitet på AT₁-receptoren. Telmisartan binder AT₁-receptoren selektivt. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT₂ og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteron-niveauerne sænkes af telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke humant plasmarenin og

blokerer heller ikke ionkanaler. Telmisartan hæmmer ikke "angiotensin-converting-enzyme" (kininase II), som også nedbryder bradykinin. Det forventes derfor ikke, at bradykinin-medierede bivirkninger potenseres.

En dosis på 80 mg telmisartan hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-fremkaldte blodtryksstigning. Den hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og er stadig målbar i op til 48 timer.

Efter den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive aktivitet gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtryk opnås generelt 4 til 8 uger efter behandlingsstart og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som vist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet i placebokontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis, hvor trough/peak ratio var over 80 % efter doser på 40 og 80 mg telmisartan. Tilsyneladende er der en tendens mod dosisafhængighed i forholdt til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk (SBP). Data for diastolisk blodtryk (DBP) er her inkonsistente.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved hvordan lægemidlets diuretiske og natriuretiske effekt medvirker til dets hypotensive aktivitet, er ikke fuldstændig klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske studier ved sammenligning af telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludseligt ophør af behandling med telmisartan vil blodtrykket over en periode på flere dage gradvist vende tilbage til værdierne fra før behandling uden der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med telmisartan, end hos patienter, der fik angiotensin-konverterende enzymhæmmere i kliniske studier med direkte sammenligning af de to antihypertensive behandlinger.

Amlodipin

Amlodipin er en calciuminfluxhæmmer (langsom kanalblokker eller calciumionantagonist), der hæmmer den transmembranære calciuminflux i hjerte og glat muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskulatur, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Dyrestudier antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv og har en større virkning på vaskulære glatte muskelceller end på hjertemuskelceller.

Hos hypertensive patienter reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og stående stilling efter 1 daglig dosis. På grund af den langsomt indsættende virkning er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske amlodipin-doser i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Amlodipin har ikke forårsaget metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og er egnet til patienter med astma, diabetes og urinsyreigt.

Patienter med hjerteinsufficiens

Hæmodynamiske undersøgelser og exercise-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerteinsufficiente patienter i NYHA klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk

forværring som målt ved arbejdstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerteinsufficiens.

I et langtids, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos hjerteinsufficiente patienter i NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmisk sygdom, som fik stabile doser af ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen virkning på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population blev amlodipin associeret med et øget antal indberetninger af lungeødem, selvom der ikke var nogen signifikant forskel på incidensen af forværring af hjerteinsufficiens sammenlignet med placebo.

Telmisartan/amlodipin

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, faktuel, parallelgruppe-, multicenterstudie med 1.461 patienter med let til svær hypertension (gennemsnitligt DBP siddende ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterede behandling med enhver Onduarp kombination i signifikant større reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk og bedre blodtrykskontrol sammenlignet med monoterapi med de to aktive stoffer.

Onduarp viste dosisrelateret reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i dosisintervallerne -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) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reduktion af det diastoliske blodtryk til < 90 mmHg sås hos henholdsvis 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% af patienterne. Værdierne er justeret for baseline og ophavsland.

Størst antihypertensiv virkning sås inden for 2 uger efter behandlingsstart.

32,7 - 51,8% patienter i en delgruppe med 1.050 moderat til svært hypertensive patienter (DBP ≥ 100 mmHg), responderede i tilstrækkelig grad på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerede gennemsnitlige ændringer i systolisk/diastolisk blodtryk set ved kombinationsbehandling indeholdende amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var lig med eller større end de reduktioner set med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg), og var forbundet med signifikant lavere frekvens af ødem (1,4% med 40 mg/5 mg; 0,5% med 80 mg/5 mg; 17,6% med amlodipin 10 mg).

Automatiseret døgnblodtryksmåling (ABPM) hos en delgruppe på 562 patienter bekræftede de resultater, der blev set for reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på klinikken som konsistente over hele dosisintervallet på 24 timer.

I et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik 1.097 let til svær hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg, Onduarp (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationsbehandlingerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg over for -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg). Der blev tillige set en bedre blodtrykskontrol af diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (56,7%, 63,8% med henholdsvis 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg over for 42%, 56,7% med amlodipin henholdsvis 5 mg og 10 mg). Frekvensen af forekomst af ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg end med amlodipin 10 mg (4,4% versus 24,9%).

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik i alt 947 let til svært hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg, Onduarp (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med

40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg). Der blev tillige set højere normaliseringsrater for diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (63,7%, 66,5% med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for 51,1% med amlodipin 10 mg).

I to identiske åbne, langtids, follow-up studier gennemført over yderligere 6 måneder, blev virkningen af Onduarp fastholdt i hele studieperioden. Yderligere blev vist, at hos nogle patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med Onduarp 40 mg/10 mg, blev blodtrykket yderligere reduceret ved optitrering til Onduarp 80 mg/10 mg.

Den samlede incidens af bivirkninger ved Onduarp i det kliniske studieprogram var lav, idet kun 12,7% af de behandlede patienter oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var perifert ødem og svimmelhed, se også pkt. 4.8. De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med de forventede bivirkninger fra sikkerhedsprofilen for stofferne telmisartan og amlodipin. Ingen nye eller sværere bivirkninger blev observeret. De ødemrelaterede hændelser (perifert ødem, udbredt ødem og ødem) var konsistent lavere hos patienter, der fik Onduarp, end hos patienter, der modtog amlodipin 10 mg. I studiet med faktisk design var ødemfrekvensen 1,3% med Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8% med Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% med amlodipin 10 mg. Hos patienter, der fik amlodipin 5 mg, og som ikke var kontrollerede, var ødemfrekvensen 4,4% for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% for amlodipin 10 mg.

Den antihypertensive virkning af Onduarp var den samme uanset alder og køn, og den var ens hos patienter med og uden diabetes.

Onduarp er kun undersøgt i patientpopulationer med hypertension. Telmisartan er blevet undersøgt i et stort resultatstudie hos 25.620 patienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (ONTARGET). Amlodipin er undersøgt hos patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Onduarp i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik for fastdosiskombination (FDC)

Absorptionshastighed og -grad for Onduarp er ækvivalent med telmisartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

Absorption

Telmisartan absorberes hurtigt, selvom den absorberede mængde varierer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for telmisartan er ca. 50%. Når telmisartan tages sammen med mad, varierer reduktion i arealet under plasmakonzentrationskurven ($AUC_{0-\infty}$) fra ca. 6% (40 mg-dosis) til ca. 19% (160 mg-dosis). 3 timer efter administration er plasmakonzentrationserne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller sammen med føde.

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser, og der opnås maksimale blodkoncentrationer 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er mellem 64% og 80%. Absorption af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5%), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen (V_{dss}) er ca. 500 l.

Fordelingsvolumen for amlodipin er ca. 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser har vist, at ca. 97,5% af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive patienter.

Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet af modersubstansen. Der er ikke set nogen farmakologisk aktivitet fra konjugatet.

Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning til inaktive metabolitter (ca. 90%) i leveren.

Elimination

Telmisartan har en biekspontiel faldende farmakokinetik med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og i mindre grad arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan, når det tages i den anbefalede dosis. Plasmakoncentrationerne var højere hos kvinder end hos mænd uden relevant påvirkning af effekten.

Telmisartan udskilles efter peroral (og intravenøs) administration næsten udelukkende med fæces, hovedsageligt som uomdannet stof. Kumulativ urinudskillelse er <1% af dosis. Total plasma-clearance (Cl_{tot}) er høj (ca. 1.000 ml/min) sammenlignet med hepatisk blodgennemstrømning (omkring 1.500 ml/min).

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer konsistent med dosering én gang dagligt. Steady-state koncentration nås efter 7-8 dage. 10% uomdannet amlodipin og 60% af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC for telmisartan forventes ikke at påvirke den terapeutiske virkning. Der er ikke noget lineært forhold mellem doser og plasmaniveauer. C_{max} og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin udviser lineær farmakokinetik.

Særlige populationer

Pædiatrisk population (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

Køn

For telmisartan blev set forskelle i plasmakoncentrationer, idet C_{max} og AUC for kvinder var henholdsvis ca. 3 og 2 gange højere end for mænd.

Ældre

For telmisartan er der ingen forskel i farmakokinetik hos unge og ældre patienter.

For amlodipin var tiden, der går før den maksimale plasmakoncentration er opnået, er ens hos ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget AUC og øget eliminationshalveringstid.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion, blev der observeret fordobling af plasmakoncentrationen af telmisartan. For patienter med nyreinsufficiens og som var i dialyse, blev der dog observeret lavere plasmakoncentrationer. Hos patienter med nyreinsufficiens er telmisartan i høj grad bundet til plasmaprotein og det kan ikke fjernes ved dialyse. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion har ikke nogen signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Den absolutte biotilgængelighed af telmisartan var hos patienter med nedsat leverfunktion øget med op til næsten 100%. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Clearance af amlodipin hos patienter med nedsat leverfunktion er nedsat, hvilket medfører en stigning i AUC på ca. 40-60%.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Da de præ-kliniske toksicitetsprofiler for telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventedes ingen forværring i toksiciteten ved kombinationsbehandling. Dette er bekræftet i et subkronisk (13-ugers) toksikologisk studie i rotter, hvor dosisniveauer på 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg telmisartan og amlodipin blev testet.

Prækliniske data for stofferne i denne fastdosiskombination er angivet nedenfor.

Telmisartan

I prækliniske sikkerhedsstudier medførte doser, hvor eksponeringen var sammenlignelig med den i det klinisk terapeutiske område, fandt man reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet carbamid-niveau og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium hos normotensive dyr. Hos hunde sås tubulær dilatation og atrofi. Skader på ventrikelslimhinder (erosion, ulcus eller inflammation) sås hos rotter og hunde. Disse farmakologisk-medierede uønskede virkninger, som er kendt fra prækliniske studier med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, blev forebygget ved peroralt saltvandstilskud. Hos begge arter sås øget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse forandringer, som også udgør en klassevirkning af ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister, synes ikke at have klinisk betydning.

Der er ikke blevet observeret nogen tydelige tegn på teratogenicitet. Ved toksiske doser af telmisartan blev der imidlertid observeret en virkning på den postnatale udvikling af afkommet, såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene. Der var ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og heller ingen tegn på karcinogenicitet hos rotter og mus.

Amlodipin

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I reproduktionstoksicitetsstudier i rotter blev der ved høje doser set forsinket fødsel, vanskelig fødsel og nedsat føtal overlevelse samt nedsat overlevelse af unger. Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter, der blev behandlet peroralt med amlodipinmaleat (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) i doser på op til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 10 gange den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/dag udtrykt i mg/m²).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kolloid vandfri silica
Brilliant blue FCF (E133)
Sort jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K25
Prægelatineret stivelse
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Tag tabletterne ud af blisteren kort før administration.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blisterkort (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 28 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringsstilladelse: 24. november 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Onduarp findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjælpstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 337,28 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå og hvide ovale tolagstabletter præget med produktkoden A3 og firmalogo på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne:

Tillægsbehandling

Onduarp er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin.

Erstatningsbehandling

Voksne patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet få Onduarp tabletter, der indeholder de samme doser af de aktive stoffer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Onduarp er én tablet dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er én Onduarp 80 mg/10 mg tablet pr. dag. Onduarp er indiceret til langtidsbehandling.

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapejuice anbefales ikke, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en kraftigere blodtryksreduktion (se pkt. 4.5).

Tillægsbehandling

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter kan ordineres til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Onduarp 40 mg/5 mg.

Individuel dosistitrering med komponenterne (dvs. amlodipin og telmisartan) anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. I tilfælde, hvor det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter i behandling med 10 mg amlodipin, som oplever en hvilken som helst dosisbegrænsende bivirkning såsom ødem, kan skiftes til Onduarp 40 mg/5 mg én gang dagligt og dermed få reduceret amlodipin-dosen, uden at det samlede forventede antihypertensive respons reduceres.

Erstatningsbehandling

Patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet én gang dagligt få Onduarp tabletter, der indeholder de samme aktive stoffer i én tablet, med henblik på f.eks. større bekvemmelighed eller bedre kompliance.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population. Der er kun meget begrænset viden om behandling af meget ældre patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller som er i hæmodialyse. Der skal udvises forsigtighed ved brug af Onduarp til sådanne patienter, da amlodipin og telmisartan ikke kan fjernes ved dialyse (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Onduarp til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af telmisartan bør ikke overstige 40 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4). Onduarp er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Onduarps sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Onduarp kan tages sammen med mad eller uden mad. Det anbefales at tage Onduarp med væske.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Biliære obstruktive lidelser og svært nedsat leverfunktion
- Shock (herunder kardiogen shock)
- Svær hypotension
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose i svær grad)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt

Samtidig brug af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet.

Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet, medmindre behandling med angiotensin II-

receptorantagonister sker på tvingende indikation. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er nødvendigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Telmisartan udskilles overvejende med galden. Nedsat clearance kan forventes hos patienter med biliære obstruktive forstyrrelser eller nedsat leverfunktion. For amlodipin, som for alle andre calciumantagonister, er halveringstiden forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion uden der er fastsat nogen dosisanbefalinger. Der skal udvises forsigtighed ved administration af Onduarp til disse patienter.

Renovaskulær hypertension

Når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller patienter med stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er der en øget risiko for svær hypotension og nyresvigt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Periodisk monitorering af kalium- og kreatininniveauerne i serum anbefales, når Onduarp bruges til patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data for anvendelse af Onduarp hos patienter, som kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Telmisartan og amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

Intravaskulær hypovolæmi

Især efter den første dosis kan symptomatisk hypotension forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, saltfattig kost, diarré eller opkastning. De nævnte tilstande bør afhjælpes før indgivelse af telmisartan. Ved hypotension i forbindelse med Onduarp bør patienten placeres i liggende stilling, og om nødvendigt gives intravenøs infusion af isotonisk saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Brug af telmisartan i kombination med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hypotension, synkope, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) er set hos følsomme patienter. Oftest er det set efter anvendelse af flere lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. ved at administrere telmisartan sammen med andre blokkere af renin-angiotensin-aldosteronsystemet) kan derfor ikke anbefales. Tæt monitorering af nyrefunktionen anbefales, hvis kombinationsbehandling vurderes nødvendig.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende styres via aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er set akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller sjældent akut nyresvigt (se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med lægemidler, der påvirker dette system.

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Brug af telmisartan frarådes derfor.

Aorta-og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandles med særlig forsigtighed som ved behandling med andre vasodilatorer.

Ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt

Der er ingen data, som understøtter anvendelsen af Onduarp ved ustabil angina pectoris eller under og inden for en måned efter myokardieinfarkt.

Hjerteinsufficiens

Amlodipin blev, i et langtids, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med patienter med NYHA-klasse III- og IV-hjerteinsufficiens af non-iskæmisk ætiologi, associeret med øget rapportering af pulmonært ødem, uden der var signifikant forskel i forekomsten af forværret hjerteinsufficiens når sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Diabetespatienter, som behandles med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Passende monitorering af blodglucose bør overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være påkrævet.

Hyperkaliæmi

Brugen af lægemidler, der kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi kan medføre døden hos ældre patienter, patienter med nyresvigt, diabetespatienter, patienter, der samtidig bliver behandlet med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller patienter med interkurrente hændelser.

Før initiering af samtidig brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal risk-benefit-forholdet vurderes.

De vigtigste risikofaktorer for hyperkaliæmi, der skal overvejes, er:

- Diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
- Kombination med ét eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller med kaliumtilskud. Lægemidler, der kan fremprovokere hyperkaliæmi, er kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunsuppressiva (ciclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
- Interkurrente hændelser, særligt dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværret nyrefunktion, pludselig forværring af nyretilstanden (f.eks. infektionssygdomme), celledød (f.eks. akut iskæmi i ekstremiteter, rhabdomyolyse, længerevarende trauma).

Hos disse patienter bør kaliumniveauet i serum monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E420). Onduarp bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

Andet

Overdreven nedsættelse af blodtryk hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk hjertekarsygdom kan, som ved andre antihypertensiva, medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke i de kliniske studier observeret nogen interaktioner mellem de to aktive stoffer i denne fastdosiskombination.

Kendte interaktioner ved kombinationen

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Bør tages i betragtning ved samtidig brug.

Andre antihypertensiva

Den blodtryks-sænkende virkning ved Onduarp kan øges ved samtidig brug med andre antihypertensiva.

Lægemidler med blodtryks-sænkende potentiale

Baseret på de farmakologiske egenskaber kan f.eks. lægemidlerne baclofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva forventes at forstærke de hypotensive virkninger af alle antihypertensiva, herunder Onduarp. Desuden kan ortostatisk hypotension forværres ved indtagelse af alkohol.

Kortikosteroider (systemisk administrationsvej)

Reduktion af den antihypertensive virkning.

Interaktioner associeret til telmisartan

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombination af telmisartan med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og anbefales ikke til andre patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig brug, der frarådes

Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud

Angiotensin II-receptorantagonister såsom telmisartan svækker det diuretisk inducerede kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidig brug er indiceret på grund af dokumenteret hypokaliæmi, skal de bruges med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

Lithium

Der er rapporteret om reversibel forøgelse af serumlithiumkoncentrationer og toksicitet ved administration af litium samtidig med angiotensinkonverterende enzymhæmmere og med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis det viser sig nødvendigt at bruge kombinationen, anbefales det at monitorere serumlithiumniveauerne nøje.

Samtidig brug, der kræver forsigtighed

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler

NSAID'er (dvs. acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske dosisregimener, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID'er) kan reducere den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase, resultere i yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt, hvilket sædvanligvis er reversibelt. Ved administrering af kombinationen skal derfor udvises forsigtighed, særligt hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og nyrefunktionen bør monitoreres, ved initiering og under samtidig behandling.

Ramipril

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Samtidig brug, der skal tages i betragtning

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin- $C_{\max}$ (49 %) og $-C_{\min}$ (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Interaktioner associeret til amlodipin

Samtidig brug, der kræver forsigtighed

CYP3A4-hæmmere

Ved brug sammen med henholdsvis CYP3A4-hæmmeren erythromycin hos unge patienter og diltiazem hos ældre patienter steg plasmakoncentrationen af amlodipin med henholdsvis 22% og 50%. Den kliniske relevans heraf er usikker. Det kan ikke udelukkes, at stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan øge plasmakoncentrationerne af amlodipin i højere grad end ved diltiazem. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af amlodipin sammen med CYP3A4-hæmmere. Der er dog ikke rapporteret om uønskede hændelser, der relateres til sådanne interaktioner.

CYP3A4-induktorer

Der er ingen viden om virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig brug af CYP3A4-induktorer (dvs. rifampicin, Hypericum perforatum) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin.

Grapefrugt og grapefrugtjuice

240 ml grapefrugtjuice givet samtidig med en enkelt oral dosis på 10 mg amlodipin til 20 raske frivillige viste ikke nogen signifikant virkning på de farmakokinetiske egenskaber for amlodipin. Samtidig indtagelse af amlodipin og grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales fortsat ikke til patienter, da biotilgængeligheden af amlodipin kan øges hos nogen og resultere i forstærket hypotensiv virkning.

Samtidig brug, der skal tages i betragtning

Simvastatin

Samtidig behandling med 80 mg simvastatin og gentagne doser amlodipin resulterede i en øget eksponering for simvastatin med op til 77% sammenlignet med simvastatin alene. Til patienter i behandling med amlodipin bør dosis af simvastatin derfor begrænses til 20 mg dagligt.

Andre

Amlodipin har uden problemer været administreret sammen med digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, antacida (aluminiumhydroxid, magnesiumhydroxid, simeticon), cimetidin, ciclosporin, antibiotika og perorale hypoglykæmiske lægemidler. Ved kombination af amlodipin og sildenafil udviste hvert stof deres egen uafhængige blodtrykssænkende virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data fra brug af Onduarp hos gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet i dyrestudier med Onduarp.

Telmisartan

Brug af angiotensin II-receptorantagonister frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-receptorantagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ikke afgørende epidemiologisk bevis for risikoen for teratogenicitet efter eksponering over for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Mens der ikke findes nogen kontrollerede epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-receptorantagonister, kan der eksistere lignende risici for denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses for at være af afgørende betydning, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-receptorantagonist i andet og tredje trimester er kendt for at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er behandlet med angiotensin II-receptorantagonister fra graviditetens andet trimester, anbefales ultralydsundersøgelse af fostrets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Data fra et begrænset antal graviditeter med eksponering indikerer ikke, at amlodipin eller andre calciumantagonister har nogen skadelig virkning på fosterets helbred. Der kan dog være risiko for forlænget fødsel.

Amning

Da der ikke er nogen viden vedrørende brugen af telmisartan og/eller amlodipin under amning, frarådes brug af Onduarp, og alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, særligt under amning af en nyfødt eller et for tidligt født spædbarn.

Fertilitet

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske studier for fastdosiskombinationen eller for de enkelte aktive stoffer.

Der er ikke gennemført separate reproduktionstoksicitetsstudier med kombination af telmisartan og amlodipin.

I de prækliniske studier blev der ikke observeret nogen virkninger af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Tilsvarende er der heller ikke rapporteret om virkninger af amlodipin på fertiliteten hos hanner eller hunner (se afsnit 5.3).

I prækliniske studier og *in vitro*-studier med calciumantagonister er set reversible biokemiske forandringer i hovedet af spermatozoer, som kan nedsætte befrugtningsevnen. Der er ikke påvist nogen klinisk relevans.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Onduarp har moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at de kan opleve bivirkninger såsom synkope, døsighed, svimmelhed eller vertigo under behandlingen (se pkt. 4.8). Derfor skal det anbefales, at der udvises forsigtighed, når patienten fører et motorkøretøj eller betjener maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, skal undgå at foretage sig ting, der er potentielt farlige, såsom at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De almindeligste uønskede hændelser omfatter svimmelhed og perifere ødemer. Alvorlig synkope er set i sjældne tilfælde (mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Sikkerheden og tolerabiliteten ved brug af Onduarp er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med over 3.500 patienter, hvoraf over 2.500 modtog telmisartan i kombination med amlodipin.

Tabel med liste over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed ved anvendelse af følgende definition:
meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			cystitis
Psyriske forstyrrelser			depression, angst, insomni
Nervesystemet	svimmelhed	døsigbed, migræne, hovedpine, paræstesi	synkope, perifer neuropati, hypæstesi, dysgeusi, tremor
Øre og labyrint		vertigo	
Hjerte		bradykardi, palpitationer	
Vaskulære sygdomme		hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen	
Luftveje, thorax og mediastinum		hoste	
Mave-tarm-kanalen		abdominale smerter, diarré, nausea	opkastning, gingival hypertrofi, dyspepsi, mundtørhed
Hud og subkutane væv		pruritus	eksem, erytem, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv		artralgi, muskelspasmer (kramper i benene), myalgi	rygsmerter, smerter i ekstremiteterne (smerter i benene)
Nyrer og urinveje			Natlig vandlading
Det reproduktive system og mammae		erektile dysfunction	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	perifert ødem	asteni, smerter i brystet, træthed, ødemer	utilpashed

Undersøgelser		forhøjede leverenzymtal	forhøjet urinsyre niveau i blodet
---------------	--	----------------------------	--------------------------------------

Yderligere oplysninger for de aktive stoffer

Tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af de aktive stoffer (telmisartan eller amlodipin) kan ligeledes være mulige bivirkninger ved Onduarp, selvom de ikke er observeret i kliniske studier eller efter markedsføring.

Telmisartan

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig:	Infektion i de øvre luftveje, herunder faryngitis og sinusitis, urinvejsinfektion, herunder cystitis
Sjælden:	Sepsis, herunder med fatal udgang ¹

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig:	Anæmi
Sjælden:	Trombocytopeni, eosinofili

Immunsystemet

Sjælden:	Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion
----------	--------------------------------------

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig:	Hyperkaliæmi
Sjælden:	Hypoglykæmi (hos diabetikere)

Øjne

Sjælden:	Synsforstyrrelser
----------	-------------------

Hjerte

Sjælden:	Takykardi
----------	-----------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø
------------------	--------

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig:	Flatulens
Sjælden:	Mavekneb

Lever og galdeveje

Sjælden:	Anormal leverfunktion, leversygdom ²
----------	---

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig:	Hyperhidrose
Sjælden:	Angioødem (med dødelig udgang), lægemiddelrelateret udslæt, toksisk hududslæt, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv

Sjælden:	Smerter i sener (tendinitis-lignende symptomer)
----------	---

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig:	Nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt
------------------	--

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Sjælden: Influenza-lignende sygdom

Undersøgelser

Ikke almindelig: Forhøjet blodkreatinin
Sjælden: Forhøjet kreatinkinase i blodet, nedsat hæmoglobin

¹: hændelsen kan være en tilfældighed eller relateret til en endnu ukendt mekanisme

²: de fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom rapporteret for telmisartan efter markedsføringen forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at opleve disse bivirkninger.

Amlodipin:

Blod og lymfesystem

Sjælden: Leukocytopeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Meget sjælden: Overfølsomhed

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden: Hyperglykæmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Humørsvingninger
Sjælden: Konfusion

Nervesystemet

Meget sjælden: Ekstrapyramidalt syndrom

Øjne

Ikke almindelig: Nedsat syn

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Tinnitus

Hjerte

Meget sjælden: Myokardieinfarkt, arytmie, ventrikulær takykardi, atrieflimren

Vaskulære sygdomme

Sjælden: Vaskulitis

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø, rinitis

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig: Ændrede afføringsvaner
Meget sjælden: Pankreatitis, gastritis

Lever og galdeveje

Meget sjælden: Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymtal (i reglen konsistent med kolestase)

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose
Meget sjælden: Angioødem, erythema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnsons syndrom, fotosensitivitet

Nyrer og urinveje
Ikke almindelig: Vandladningsforstyrrelser, pollakisuri

Det reproduktive system og mammae
Ikke almindelig: Gynækomasti

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Ikke almindelig: Smerter

Undersøgelser
Ikke almindelig: Vægtøgning, vægttab

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering forventes at være som ved unormal høj farmakologisk virkning. De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, stigning i serumkreatinin og akut nyresvigt er også blevet rapporteret. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og risiko for refleks-takykardi. Udtalt og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension til og med shock med dødelig udgang er set.

Behandling

Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er gået siden indtagelse, samt af symptomernes sværhedsgrad. De anbefalede forholdsregler omfatter provokeret emesis og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering med både telmisartan og amlodipin. Serumelektrolytter og -kreatinin skal monitoreres hyppigt. Hvis hypotension indtræder, skal patienten placeres i liggende stilling med hævede ekstremiteter, og der skal hurtigt gives salt- og væskeerstatning. Der skal iværksættes understøttende behandling. Intravenøst calciumglyconat kan have en gavnlig effekt på ophævelsen af calciumkanalblokaden. Telmisartan og amlodipin fjernes ikke ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-antagonister og calciumantagonister; ATC-kode: C09DB04.

Onduarp kombinerer to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension: en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridin-calciumantagonist, amlodipin. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning ved at nedsætte blodtrykket i større grad end hver komponent alene. Onduarp én gang dagligt giver en effektiv og konsistent nedsættelse af blodtrykket i hele dosisintervallet på 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er en peroralt aktiv og specifik angiotensin II-receptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan flytter angiotensin II med meget høj affinitet fra dets proteinbindingssted på AT₁-receptorundertypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ikke nogen delvis agonistaktivitet på AT₁-receptoren. Telmisartan binder AT₁-receptoren selektivt. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT₂ og andre

mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasmaaldosteron-niveauerne sænkes af telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke humant plasmarenin og blokerer heller ikke ionkanaler. Telmisartan hæmmer ikke "angiotensin-converting-enzyme" (kininase II), som også nedbryder bradykinin. Det forventes derfor ikke, at bradykinin-medierede bivirkninger potentielt forstærkes.

En dosis på 80 mg telmisartan hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-fremkaldte blodtryksstigning. Den hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og er stadig målbar i op til 48 timer.

Efter den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive aktivitet gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtryk opnås generelt 4 til 8 uger efter behandlingsstart og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som vist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet i placebokontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis, hvor trough/peak ratio var over 80 % efter doser på 40 og 80 mg telmisartan. Tilsyneladende er der en tendens mod dosisafhængighed i forhold til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk (SBP). Data for diastolisk blodtryk (DBP) er her inkonsistente.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved hvordan lægemidlets diuretiske og natriuretiske effekt medvirker til dets hypotensive aktivitet, er ikke fuldstændig klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske studier ved sammenligning af telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludseligt ophør af behandling med telmisartan vil blodtrykket over en periode på flere dage gradvist vende tilbage til værdierne fra før behandling uden der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med telmisartan, end hos patienter, der fik angiotensin-konverterende enzymhæmmere i kliniske studier med direkte sammenligning af de to antihypertensive behandlinger.

Amlodipin

Amlodipin er en calciuminflukshæmmer (langsom kanalblokker eller calciumionantagonist), der hæmmer den transmembranale calciuminfluks i hjerte og glat muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskulatur, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Dyrestudier antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv og har en større virkning på vaskulære glatte muskelceller end på hjertemuskelceller.

Hos hypertensive patienter reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og stående stilling efter 1 daglig dosis. På grund af den langsomt indsættende virkning er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske amlodipin-doser i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Amlodipin har ikke forårsaget metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og er egnet til patienter med astma, diabetes og urinsyreigt.

Patienter med hjerterefficiens

Hæmodynamiske undersøgelser og exercise-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerterefficiente patienter i NYHA klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk forværring som målt ved arbejdstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerterefficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerterefficiens.

I et langtids, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos hjerterefficiente patienter i NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmisk sygdom, som fik stabile doser af ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen virkning på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population blev amlodipin associeret med et øget antal indberetninger af lungeødem, selvom der ikke var nogen signifikant forskel på incidensen af forværring af hjerterefficiens sammenlignet med placebo.

Telmisartan/amlodipin

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, faktuel, parallelgruppe-, multicenterstudie med 1.461 patienter med let til svær hypertension (gennemsnitligt DBP siddende ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterede behandling med enhver Onduarp kombination i signifikant større reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk og bedre blodtrykskontrol sammenlignet med monoterapi med de to aktive stoffer.

Onduarp viste dosisrelateret reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i dosisintervallerne -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) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reduktion af det diastoliske blodtryk til < 90 mmHg sås hos henholdsvis 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% af patienterne. Værdierne er justeret for baseline og ophavsland.

Størst antihypertensiv virkning sås inden for 2 uger efter behandlingsstart.

32,7 - 51,8% patienter i en delgruppe med 1.050 moderat til svært hypertensive patienter (DBP ≥ 100 mmHg), responderede i tilstrækkelig grad på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerede gennemsnitlige ændringer i systolisk/diastolisk blodtryk set ved kombinationsbehandling indeholdende amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var lig med eller større end de reduktioner set med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og var forbundet med signifikant lavere frekvens af ødem (1,4% med 40 mg/5 mg; 0,5% med 80 mg/5 mg; 17,6% med amlodipin 10 mg).

Automatiseret døgnblodtryksmåling (ABPM) hos en delgruppe på 562 patienter bekræftede de resultater, der blev set for reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på klinikken som konsistente over hele dosisintervallet på 24 timer.

I et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik 1.097 let til svær hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg, Onduarp (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationsbehandlingerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg over for -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg). Der blev tillige set en bedre blodtrykskontrol af diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (56,7%, 63,8% med henholdsvis 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg over for 42%, 56,7% med amlodipin henholdsvis 5 mg og 10 mg). Frekvensen af forekomst af ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg end med amlodipin 10 mg (4,4% versus 24,9%).

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik i alt 947 let til svært hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg,

Onduarp (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg). Der blev tillige set højere normaliseringsrater for diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (63,7%, 66,5% med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for 51,1% med amlodipin 10 mg).

I to identiske åbne, langtids, follow-up studier gennemført over yderligere 6 måneder, blev virkningen af Onduarp fastholdt i hele studieperioden. Yderligere blev vist, at hos nogle patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med Onduarp 40 mg/10 mg, blev blodtrykket yderligere reduceret ved optitrering til Onduarp 80 mg/10 mg.

Den samlede incidens af bivirkninger ved Onduarp i det kliniske studieprogram var lav, idet kun 12,7% af de behandlede patienter oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var perifert ødem og svimmelhed, se også pkt. 4.8. De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med de forventede bivirkninger fra sikkerhedsprofilen for stofferne telmisartan og amlodipin. Ingen nye eller sværere bivirkninger blev observeret. De ødemrelaterede hændelser (perifert ødem, udbredt ødem og ødem) var konsistent lavere hos patienter, der fik Onduarp, end hos patienter, der modtog amlodipin 10 mg. I studiet med faktisk design var ødemfrekvensen 1,3% med Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8% med Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% med amlodipin 10 mg. Hos patienter, der fik amlodipin 5 mg, og som ikke var kontrollerede, var ødemfrekvensen 4,4% for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% for amlodipin 10 mg.

Den antihypertensive virkning af Onduarp var den samme uanset alder og køn, og den var ens hos patienter med og uden diabetes.

Onduarp er kun undersøgt i patientpopulationer med hypertension. Telmisartan er blevet undersøgt i et stort resultatstudie hos 25.620 patienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (ONTARGET). Amlodipin er undersøgt hos patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Onduarp i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik for fastediskombination (FDC)

Absorptionshastighed og -grad for Onduarp er ækvivalent med telmisartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

Absorption

Telmisartan absorberes hurtigt, selvom den absorberede mængde varierer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for telmisartan er ca. 50%. Når telmisartan tages sammen med mad, varierer reduktion i arealet under plasmakonzentrationskurven ($AUC_{0-\infty}$) fra ca. 6% (40 mg-dosis) til ca. 19% (160 mg-dosis). 3 timer efter administration er plasmakonzentrationserne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller sammen med føde.

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser, og der opnås maksimale blodkoncentrationer 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er mellem 64% og 80%. Absorption af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5%), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen (V_{dss}) er ca. 500 l.

Fordelingsvolumen for amlodipin er ca. 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser har vist, at ca. 97,5% af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive patienter.

Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet af modersubstansen. Der er ikke set nogen farmakologisk aktivitet fra konjugatet.

Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning til inaktive metabolitter (ca. 90%) i leveren.

Elimination

Telmisartan har en biekspontiel faldende farmakokinetik med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) og i mindre grad arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan, når det tages i den anbefalede dosis. Plasmakoncentrationerne var højere hos kvinder end hos mænd uden relevant påvirkning af effekten.

Telmisartan udskilles efter peroral (og intravenøs) administration næsten udelukkende med fæces, hovedsageligt som uomdannet stof. Kumulativ urinudskillelse er <1% af dosis. Total plasma-clearance (Cl_{tot}) er høj (ca. 1.000 ml/min) sammenlignet med hepatisk blodgennemstrømning (omkring 1.500 ml/min).

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer konsistent med dosering én gang dagligt. Steady-state koncentration nås efter 7-8 dage. 10% uomdannet amlodipin og 60% af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC for telmisartan forventes ikke at påvirke den terapeutiske virkning. Der er ikke noget lineært forhold mellem doser og plasmaniveauer. $C_{\max}$ og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin udviser lineær farmakokinetik.

Særlige populationer

Pædiatrisk population (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

Køn

For telmisartan blev set forskelle i plasmakoncentrationer, idet $C_{\max}$ og AUC for kvinder var henholdsvis ca. 3 og 2 gange højere end for mænd.

Ældre

For telmisartan er der ingen forskel i farmakokinetik hos unge og ældre patienter.

For amlodipin var tiden, der går før den maksimale plasmakoncentration er opnået, er ens hos ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget AUC og øget eliminationshalveringstid.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion, blev der observeret fordobling af plasmakoncentrationen af telmisartan. For patienter med nyreinsufficiens og som var i dialyse, blev der dog observeret lavere plasmakoncentrationer. Hos patienter med nyreinsufficiens er telmisartan i høj grad bundet til plasmaprotein og det kan ikke fjernes ved dialyse. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion har ikke nogen signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Den absolutte biotilgængelighed af telmisartan var hos patienter med nedsat leverfunktion øget med op til næsten 100%. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Clearance af amlodipin hos patienter med nedsat leverfunktion er nedsat, hvilket medfører en stigning i AUC på ca. 40-60%.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Da de præ-kliniske toksicitetsprofiler for telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventedes ingen forværring i toksiciteten ved kombinationsbehandling. Dette er bekræftet i et subkronisk (13-ugers) toksikologisk studie i rotter, hvor dosisniveauer på 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg telmisartan og amlodipin blev testet.

Prækliniske data for stofferne i denne fastdosiskombination er angivet nedenfor.

Telmisartan

I prækliniske sikkerhedsstudier medførte doser, hvor eksponeringen var sammenlignelig med den i det kliniske terapeutiske område, fandt man reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet carboxid-niveau og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium hos normotensive dyr. Hos hunde sås tubulær dilatation og atrofi. Skader på ventrikelslimhinder (erosion, ulcer eller inflammation) sås hos rotter og hunde. Disse farmakologisk-medierede uønskede virkninger, som er kendt fra prækliniske studier med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, blev forebygget ved peroralt saltvandstilskud. Hos begge arter sås øget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse forandringer, som også udgør en klassevirkning af ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister, synes ikke at have klinisk betydning.

Der er ikke blevet observeret nogen tydelige tegn på teratogenicitet. Ved toksiske doser af telmisartan blev der imidlertid observeret en virkning på den postnatale udvikling af afkommet, såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene. Der var ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og heller ingen tegn på carcinogenicitet hos rotter og mus.

Amlodipin

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og carcinogenicitet.

I reproduktionstoksicitetsstudier i rotter blev der ved høje doser set forsinket fødsel, vanskelig fødsel og nedsat føtal overlevelse samt nedsat overlevelse af unger. Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter, der blev behandlet peroralt med amlodipinmaleat (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) i doser på op til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 10 gange den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/dag udtrykt i mg/m²).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kolloid vandfri silica
Brilliant blue FCF (E133)
Sort jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K25
Prægelatineret stivelse
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Tag tabletterne ud af blisteren kort før administration.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blisterkort (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 28 tabletter eller perforerede enkelt-dosis-aluminium/aluminium-blisterkort (PA/Al/PVC/Al) i multipakninger indeholdende 360 (4 pakninger med 90 x 1) tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. november 2011
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Onduarp findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjælpstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 337,28 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå og hvide ovale tolagstabletter præget med produktkoden A4 og firmalogo på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne:

Tillægsbehandling

Onduarp er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin.

Erstatningsbehandling

Voksne patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet få Onduarp tabletter, der indeholder de samme doser af de aktive stoffer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Onduarp er én tablet dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er én Onduarp 80 mg/10 mg tablet pr. dag. Onduarp er indiceret til langtidsbehandling.

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapejuice anbefales ikke, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en kraftigere blodtryksreduktion (se pkt. 4.5).

Tillægsbehandling

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter kan ordineres til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Onduarp 40 mg/10 mg eller med Onduarp 80 mg/5 mg.

Individuel dosistitrering med komponenterne (dvs. amlodipin og telmisartan) anbefales, før der skiftes til den faste dosiskombination. I tilfælde, hvor det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter i behandling med 10 mg amlodipin, som oplever en hvilken som helst dosisbegrænsende bivirkning såsom ødem, kan skiftes til Onduarp 40 mg/5 mg én gang dagligt og dermed få reduceret amlodipin-dosen, uden at det samlede forventede antihypertensive respons reduceres.

Erstatningsbehandling

Patienter, der får telmisartan og amlodipin fra separate tabletter, kan i stedet én gang dagligt få Onduarp tabletter, der indeholder de samme aktive stoffer i én tablet, med henblik på f.eks. større bekvemmelighed eller bedre kompliance.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den ældre population. Der er kun meget begrænset viden om behandling af meget ældre patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller som er i hæmodialyse. Der skal udvises forsigtighed ved brug af Onduarp til sådanne patienter, da amlodipin og telmisartan ikke kan fjernes ved dialyse (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Onduarp til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af telmisartan bør ikke overstige 40 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4). Onduarp er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Onduarps sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Onduarp kan tages sammen med mad eller uden mad. Det anbefales at tage Onduarp med væske.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Biliære obstruktive lidelser og svært nedsat leverfunktion
- Shock (herunder kardiogen shock)
- Svær hypotension
- Obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. aortastenose i svær grad)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt

Samtidig brug af telmisartan og aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet, medmindre behandling med angiotensin II-receptorantagonister sker på tvingende indikation. Ved konstateret graviditet bør behandling med

angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er nødvendigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Telmisartan udskilles overvejende med galden. Nedsat clearance kan forventes hos patienter med biliære obstruktive forstyrrelser eller nedsat leverfunktion. For amlodipin, som for alle andre calciumantagonister, er halveringstiden forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion uden der er fastsat nogen dosisanbefalinger. Der skal udvises forsigtighed ved administration af Onduarp til disse patienter.

Renovaskulær hypertension

Når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller patienter med stenose af arterien til den eneste fungerende nyre, behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er der en øget risiko for svær hypotension og nyresvigt.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Periodisk monitorering af kalium- og kreatininniveauerne i serum anbefales, når Onduarp bruges til patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data for anvendelse af Onduarp hos patienter, som kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation. Telmisartan og amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

Intravaskulær hypovolæmi

Især efter den første dosis kan symptomatisk hypotension forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, saltfattig kost, diarré eller opkastning. De nævnte tilstande bør afhjælpes før indgivelse af telmisartan. Ved hypotension i forbindelse med Onduarp bør patienten placeres i liggende stilling, og om nødvendigt gives intravenøs infusion af isotonisk saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Brug af telmisartan i kombination med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Hypotension, synkope, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) er set hos følsomme patienter. Oftest er det set efter anvendelse af flere lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. ved at administrere telmisartan sammen med andre blokkere af renin-angiotensin-aldosteronsystemet) kan derfor ikke anbefales. Tæt monitorering af nyrefunktionen anbefales, hvis kombinationsbehandling vurderes nødvendig.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende styres via aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjersteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er set akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller sjældent akut nyresvigt (se pkt. 4.8) i forbindelse med behandling med lægemidler, der påvirker dette system.

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Brug af telmisartan frarådes derfor.

Aorta-og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati behandles med særlig forsigtighed som ved behandling med andre vasodilatorer.

Ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt

Der er ingen data, som understøtter anvendelsen af Onduarp ved ustabil angina pectoris eller under og inden for en måned efter myokardieinfarkt.

Hjerteinsufficiens

Amlodipin blev, i et langtids, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med patienter med NYHA-klasse III- og IV-hjerteinsufficiens af non-iskæmisk ætiologi, associeret med øget rapportering af pulmonært ødem, uden der var signifikant forskel i forekomsten af forværret hjerteinsufficiens når sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Diabetespatienter, som behandles med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Passende monitorering af blodglucose bør overvejes, og dosisjustering af insulin eller antidiabetika kan være påkrævet.

Hyperkaliæmi

Brugen af lægemidler, der kan påvirke renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan medføre hyperkaliæmi. Hyperkaliæmi kan medføre døden hos ældre patienter, patienter med nyresvigt, diabetespatienter, patienter, der samtidig bliver behandlet med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller patienter med interkurrente hændelser.

Før initiering af samtidig brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal risk-benefit-forholdet vurderes.

De vigtigste risikofaktorer for hyperkaliæmi, der skal overvejes, er:

- Diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
- Kombination med ét eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller med kaliumtilskud. Lægemidler, der kan fremprovokere hyperkaliæmi, er kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunsuppressiva (cyclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
- Interkurrente hændelser, særligt dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværret nyrefunktion, pludselig forværring af nyretilstanden (f.eks. infektionssygdomme), cellededbrydning (f.eks. akut iskæmi i ekstremiteter, rhabdomyolyse, længerevarende trauma).

Hos disse patienter bør kaliumniveauet i serum monitoreres tæt (se pkt. 4.5).

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E420). Onduarp bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

Andet

Overdreven nedsættelse af blodtryk hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk hjertekarsygdom kan, som ved andre antihypertensiva, medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke i de kliniske studier observeret nogen interaktioner mellem de to aktive stoffer i denne fastdosiskombination.

Kendte interaktioner ved kombinationen

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Bør tages i betragtning ved samtidig brug.

Andre antihypertensiva

Den blodtryksnænkende virkning ved Onduarp kan øges ved samtidig brug med andre antihypertensiva.

Lægemidler med blodtrykssænkende potentiale

Baseret på de farmakologiske egenskaber kan f.eks. lægemidlerne baclofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva forventes at forstærke de hypotensive virkninger af alle antihypertensiva, herunder Onduarp. Desuden kan ortostatisk hypotension forværres ved indtagelse af alkohol.

Kortikosteroider (systemisk administrationsvej)

Reduktion af den antihypertensive virkning.

Interaktioner associeret til telmisartan

Kontraindiceret (se pkt.4.3)

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombination af telmisartan med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og anbefales ikke til andre patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig brug, der frarådes

Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud

Angiotensin II-receptorantagonister såsom telmisartan svækker det diuretisk inducerede kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidig brug er indiceret på grund af dokumenteret hypokaliæmi, skal de bruges med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

Lithium

Der er rapporteret om reversibel forøgelse af serumlithiumkoncentrationer og toksicitet ved administration af litium samtidig med angiotensin-konverterende enzymhæmmere og med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis det viser sig nødvendigt at bruge kombinationen, anbefales det at monitorere serumlithiumniveauerne nøje.

Samtidig brug, der kræver forsigtighed

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler

NSAID'er (dvs. acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske dosisregimener, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID'er) kan reducere den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og lægemidler, der hæmmer cyklooxygenase, resultere i yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt, hvilket sædvanligvis er reversibelt. Ved administrering af kombinationen skal derfor udvises forsigtighed, særligt hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og nyrefunktionen bør monitoreres, ved initiering og under samtidig behandling.

Ramipril

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en stigning i AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat på op til 2,5 gange. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

Samtidig brug, der skal tages i betragtning

Digoxin

Ved samtidig administration af telmisartan og digoxin sås stigning i medianværdien for digoxin- $C_{\max}$ (49 %) og $-C_{\min}$ (20 %). Ved opstart, justering og seponering af telmisartan skal digoxinniveauet monitoreres for at holde plasmakoncentrationen inden for det terapeutiske område.

Interaktioner associeret til amlodipin

Samtidig brug, der kræver forsigtighed

CYP3A4-hæmmere

Ved brug sammen med henholdsvis CYP3A4-hæmmere erythromycin hos unge patienter og diltiazem hos ældre patienter steg plasmakoncentrationen af amlodipin med henholdsvis 22% og 50%. Den kliniske relevans heraf er usikker. Det kan ikke udelukkes, at stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan øge plasmakoncentrationerne af amlodipin i højere grad end ved diltiazem. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af amlodipin sammen med CYP3A4-hæmmere. Der er dog ikke rapporteret om uønskede hændelser, der relateres til sådanne interaktioner.

CYP3A4-induktorer

Der er ingen viden om virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig brug af CYP3A4-induktorer (dvs. rifampicin, Hypericum perforatum) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin.

Grapefrugt og grapefrugtjuice

240 ml grapefrugtjuice givet samtidig med en enkelt oral dosis på 10 mg amlodipin til 20 raske frivillige viste ikke nogen signifikant virkning på de farmakokinetiske egenskaber for amlodipin. Samtidig indtagelse af amlodipin og grapefrugt eller grapefrugtjuice anbefales fortsat ikke til patienter, da biotilgængeligheden af amlodipin kan øges hos nogen og resultere i forstærket hypotensiv virkning.

Samtidig brug, der skal tages i betragtning

Simvastatin

Samtidig behandling med 80 mg simvastatin og gentagne doser amlodipin resulterede i en øget eksponering for simvastatin med op til 77% sammenlignet med simvastatin alene. Til patienter i behandling med amlodipin bør dosis af simvastatin derfor begrænses til 20 mg dagligt.

Andre

Amlodipin har uden problemer været administreret sammen med digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, antacida (aluminiumhydroxid, magnesiumhydroxid, simeticon), cimetidin, ciclosporin, antibiotika og perorale hypoglykæmiske lægemidler. Ved kombination af amlodipin og sildenafil udviste hvert stof deres egen uafhængige blodtrykssænkende virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data fra brug af Onduarp hos gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet i dyrestudier med Onduarp.

Telmisartan

Brug af angiotensin II-receptorantagonister frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-receptorantagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ikke afgørende epidemiologisk bevis for risikoen for teratogenicitet efter eksponering over for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Mens der ikke findes nogen kontrollerede epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-receptorantagonister, kan der eksistere lignende risici for denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses for at være af afgørende betydning, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ antihypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister stoppes øjeblikkeligt, og om nødvendigt bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-receptorantagonist i andet og tredje trimester er kendt for at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis der er behandlet med angiotensin II-receptorantagonister fra graviditetens andet trimester, anbefales ultralydsundersøgelse af fostrets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Data fra et begrænset antal graviditeter med eksponering indikerer ikke, at amlodipin eller andre calciumantagonister har nogen skadelig virkning på fosterets helbred. Der kan dog være risiko for forlænget fødsel.

Amning

Da der ikke er nogen viden vedrørende brugen af telmisartan og/eller amlodipin under amning, frarådes brug af Onduarp, og alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, særligt under amning af en nyfødt eller et for tidligt født spædbarn.

Fertilitet

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske studier for fastdosiskombinationen eller for de enkelte aktive stoffer.

Der er ikke gennemført separate reproduktionstoksicitetsstudier med kombination af telmisartan og amlodipin.

I de prækliniske studier blev der ikke observeret nogen virkninger af telmisartan på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Tilsvarende er der heller ikke rapporteret om virkninger af amlodipin på fertiliteten hos hanner eller hunner (se afsnit 5.3).

I prækliniske studier og *in vitro*-studier med calciumantagonister er set reversible biokemiske forandringer i hovedet af spermatozoer, som kan nedsætte befrugtningsevnen. Der er ikke påvist nogen klinisk relevans.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Onduarp har moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at de kan opleve bivirkninger såsom synkope, døsighed, svimmelhed eller vertigo under behandlingen (se pkt. 4.8). Derfor skal det anbefales, at der udvises forsigtighed, når patienten fører et motorkøretøj eller betjener maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, skal undgå at foretage sig ting, der er potentielt farlige, såsom at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De almindeligste uønskede hændelser omfatter svimmelhed og perifere ødemer. Alvorlig synkope er set i sjældne tilfælde (mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 patienter).

Sikkerheden og tolerabiliteten ved brug af Onduarp er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med over 3.500 patienter, hvoraf over 2.500 modtog telmisartan i kombination med amlodipin.

Tabel med liste over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed ved anvendelse af følgende definition: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			cystitis
Psyriske forstyrrelser			depression, angst, insomni
Nervesystemet	svimmelhed	døsighed, migræne, hovedpine, paræstesi	synkope, perifer neuropati, hypæstesi, dysgeusi, tremor
Øre og labyrint		vertigo	
Hjerte		bradykardi, palpitationer	
Vaskulære sygdomme		hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen	
Luftveje, thorax og mediastinum		hoste	
Mave-tarm-kanalen		abdominale smerter, diarré, nausea	opkastning, gingival hypertrofi, dyspepsi, mundtørhed
Hud og subkutane væv		pruritus	eksem, erytem, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv		artralgi, muskelspasmer (kramper i benene), myalgi	rygsmerter, smerter i ekstremiteterne (smerter i benene)
Nyrer og urinveje			Natlig vandlading
Det reproduktive system og mammae		erektile dysfunktion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	perifert ødem	asteni, smerter i brystet, træthed, ødemer	utilpashed

Undersøgelser		forhøjede leverenzymtal	forhøjet urinsyre niveau i blodet
---------------	--	----------------------------	--------------------------------------

Yderligere oplysninger for de aktive stoffer

Tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af de aktive stoffer (telmisartan eller amlodipin) kan ligeledes være mulige bivirkninger ved Onduarp, selvom de ikke er observeret i kliniske studier eller efter markedsføring.

Telmisartan

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke almindelig:	Infektion i de øvre luftveje, herunder faryngitis og sinusitis, urinvejsinfektion, herunder cystitis
Sjælden:	Sepsis, herunder med fatal udgang ¹

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig:	Anæmi
Sjælden:	Trombocytopeni, eosinofili

Immunsystemet

Sjælden:	Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion
----------	--------------------------------------

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig:	Hyperkaliæmi
Sjælden:	Hypoglykæmi (hos diabetikere)

Øjne

Sjælden:	Synsforstyrrelser
----------	-------------------

Hjerte

Sjælden:	Takykardi
----------	-----------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø
------------------	--------

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig:	Flatulens
Sjælden:	Mavekneb

Lever og galdeveje

Sjælden:	Anormal leverfunktion, leversygdom ²
----------	---

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig:	Hyperhidrose
Sjælden:	Angioødem (med dødelig udgang), lægemiddelrelateret udslæt, toksisk hududslæt, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv

Sjælden:	Smerter i sener (tendinitis-lignende symptomer)
----------	---

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig:	Nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt
------------------	--

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Sjælden: Influenza-lignende sygdom

Undersøgelser

Ikke almindelig: Forhøjet blodkreatinin
Sjælden: Forhøjet kreatinkinase i blodet, nedsat hæmoglobin

¹: hændelsen kan være en tilfældighed eller relateret til en endnu ukendt mekanisme

²: de fleste tilfælde af unormal leverfunktion/leversygdom rapporteret for telmisartan efter markedsføringen forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at opleve disse bivirkninger.

Amlodipin:

Blod og lymfesystem

Sjælden: Leukocytopeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Meget sjælden: Overfølsomhed

Metabolisme og ernæring

Meget sjælden: Hyperglykæmi

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Humørsvingninger
Sjælden: Konfusion

Nervesystemet

Meget sjælden: Ekstrapyramidalt syndrom

Øjne

Ikke almindelig: Nedsat syn

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Tinnitus

Hjerte

Meget sjælden: Myokardieinfarkt, arytmie, ventrikulær takykardi, atrieflimren

Vaskulære sygdomme

Sjælden: Vaskulitis

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø, rinitis

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig: Ændrede afføringsvaner
Meget sjælden: Pankreatitis, gastritis

Lever og galdeveje

Meget sjælden: Hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymtal (i reglen konsistent med kolestase)

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose
Meget sjælden: Angioødem, erythema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnsons syndrom, fotosensitivitet

Nyrer og urinveje
Ikke almindelig: Vandladningsforstyrrelser, pollakisuri

Det reproduktive system og mammae
Ikke almindelig: Gynækomasti

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Ikke almindelig: Smerter

Undersøgelser
Ikke almindelig: Vægtøgning, vægttab

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering forventes at være som ved unormal høj farmakologisk virkning. De mest udtalte symptomer ved telmisartan-overdosering forventes at være hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, stigning i serumkreatinin og akut nyresvigt er også blevet rapporteret. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og risiko for refleks-takykardi. Udtalt og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension til og med shock med dødelig udgang er set.

Behandling

Patienten skal monitoreres nøje, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er gået siden indtagelse, samt af symptomernes sværhedsgrad. De anbefalede forholdsregler omfatter provokeret emesis og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være nyttigt til behandling af overdosering med både telmisartan og amlodipin. Serumelektrolytter og -kreatinin skal monitoreres hyppigt. Hvis hypotension indtræder, skal patienten placeres i liggende stilling med hævede ekstremiteter, og der skal hurtigt gives salt- og væskeerstatning. Der skal iværksættes understøttende behandling. Intravenøst calciumglyconat kan have en gavnlig effekt på ophævelsen af calciumkanalblokaden. Telmisartan og amlodipin fjernes ikke ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-antagonister og calciumantagonister; ATC-kode: C09DB04.

Onduarp kombinerer to antihypertensive stoffer med komplementære virkningsmekanismer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension: en angiotensin II-receptorantagonist, telmisartan, og en dihydropyridin-calciumantagonist, amlodipin. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning ved at nedsætte blodtrykket i større grad end hver komponent alene. Onduarp én gang dagligt giver en effektiv og konsistent nedsættelse af blodtrykket i hele dosisintervallet på 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er en peroralt aktiv og specifik angiotensin II-receptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan flytter angiotensin II med meget høj affinitet fra dets proteinbindingssted på AT₁-receptorundertypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ikke nogen delvis agonistaktivitet på AT₁-receptoren. Telmisartan binder AT₁-receptoren selektivt. Bindingen

opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT₂ og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-alдостeron-niveauerne sænkes af telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke humant plasmarenin og blokerer heller ikke ionkanaler. Telmisartan hæmmer ikke "angiotensin-converting-enzyme" (kininase II), som også nedbryder bradykinin. Det forventes derfor ikke, at bradykinin-medierede bivirkninger potentielt forstærkes.

En dosis på 80 mg telmisartan hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin II-fremkaldte blodtryksstigning. Den hæmmende virkning vedvarer i mere end 24 timer og er stadig målbar i op til 48 timer.

Efter den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive aktivitet gradvist inden for 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtryk opnås generelt 4 til 8 uger efter behandlingsstart og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis som vist ved døgnblodtryksmåling. Dette er bekræftet i placebokontrollerede kliniske studier, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis, hvor trough/peak ratio var over 80 % efter doser på 40 og 80 mg telmisartan. Tilsyneladende er der en tendens mod dosisafhængighed i forholdt til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk (SBP). Data for diastolisk blodtryk (DBP) er her inkonsistente.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved hvordan lægemidlets diuretiske og natriuretiske effekt medvirker til dets hypotensive aktivitet, er ikke fuldstændig klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med effekten af andre klasser af antihypertensiva (påvist i kliniske studier ved sammenligning af telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludseligt ophør af behandling med telmisartan vil blodtrykket over en periode på flere dage gradvist vende tilbage til værdierne fra før behandling uden der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos patienter, der blev behandlet med telmisartan, end hos patienter, der fik angiotensin-konverterende enzymhæmmere i kliniske studier med direkte sammenligning af de to antihypertensive behandlinger.

Amlodipin

Amlodipin er en calciumflukshæmmer (langsom kanalblokker eller calciumionantagonist), der hæmmer den transmembranale calciumfluks i hjerte og glat muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskulatur, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Dyrestudier antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin- og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv og har en større virkning på vaskulære glatte muskelceller end på hjertemuskelceller.

Hos hypertensive patienter reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og stående stilling efter 1 daglig dosis. På grund af den langsomt indsættende virkning er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske amlodipin-doser i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Amlodipin har ikke forårsaget metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og er egnet til patienter med astma, diabetes og urinsyreigt.

Patienter med hjerterinsufficiens

Hæmodynamiske undersøgelser og exercise-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerterinsufficiente patienter i NYHA klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk forværring som målt ved arbejdstolerance, venstre ventrikels uddrivningsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerterinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en forøget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerterinsufficiens.

I et langtids, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos hjerterinsufficiente patienter i NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmisk sygdom, som fik stabile doser af ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen virkning på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population blev amlodipin associeret med et øget antal indberetninger af lungeødem, selvom der ikke var nogen signifikant forskel på incidensen af forværring af hjerterinsufficiens sammenlignet med placebo.

Telmisartan/amlodipin

I et 8-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, faktuel, parallelgruppe-, multicenterstudie med 1.461 patienter med let til svær hypertension (gennemsnitligt DBP siddende ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterede behandling med enhver Onduarp kombination i signifikant større reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk og bedre blodtrykskontrol sammenlignet med monoterapi med de to aktive stoffer.

Onduarp viste dosisrelateret reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i dosisintervallerne -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) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reduktion af det diastoliske blodtryk til < 90 mmHg sås hos henholdsvis 71,6%, 74,8%, 82,1% 85,3% af patienterne. Værdierne er justeret for baseline og ophavsland.

Størst antihypertensiv virkning sås inden for 2 uger efter behandlingsstart.

32,7 - 51,8% patienter i en delgruppe med 1.050 moderat til svært hypertensive patienter (DBP ≥ 100 mmHg), responderede i tilstrækkelig grad på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerede gennemsnitlige ændringer i systolisk/diastolisk blodtryk set ved kombinationsbehandling indeholdende amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var lig med eller større end de reduktioner set med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og var forbundet med signifikant lavere frekvens af ødem (1,4% med 40 mg/5 mg; 0,5% med 80 mg/5 mg; 17,6% med amlodipin 10 mg).

Automatiseret døgnblodtryksmåling (ABPM) hos en delgruppe på 562 patienter bekræftede de resultater, der blev set for reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk på klinikken som konsistente over hele dosisintervallet på 24 timer.

I et yderligere randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik 1.097 let til svær hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg, Onduarp (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationsbehandlingerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg over for -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg). Der blev tillige set en bedre blodtrykskontrol af diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (56,7%, 63,8% med henholdsvis 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg over for 42%, 56,7% med amlodipin henholdsvis 5 mg og 10 mg). Frekvensen af forekomst af ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg end med amlodipin 10 mg (4,4% versus 24,9%).

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, parallelgruppe, multicenterstudie fik i alt 947 let til svært hypertensive patienter, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg,

Onduarp (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Efter 8 ugers behandling var hver af kombinationerne statistisk signifikant overlegen amlodipin som monoterapi, for så vidt angik reduktion af diastolisk og systolisk blodtryk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg). Der blev tillige set højere normaliseringsrater for diastolisk blodtryk sammenlignet med monoterapi (63,7%, 66,5% med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg over for 51,1% med amlodipin 10 mg).

I to identiske åbne, langtids, follow-up studier gennemført over yderligere 6 måneder, blev virkningen af Onduarp fastholdt i hele studieperioden. Yderligere blev vist, at hos nogle patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med Onduarp 40 mg/10 mg, blev blodtrykket yderligere reduceret ved optitrering til Onduarp 80 mg/10 mg.

Den samlede incidens af bivirkninger ved Onduarp i det kliniske studieprogram var lav, idet kun 12,7% af de behandlede patienter oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var perifert ødem og svimmelhed, se også pkt. 4.8. De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med de forventede bivirkninger fra sikkerhedsprofilen for stofferne telmisartan og amlodipin. Ingen nye eller sværere bivirkninger blev observeret. De ødemrelaterede hændelser (perifert ødem, udbredt ødem og ødem) var konsistent lavere hos patienter, der fik Onduarp, end hos patienter, der modtog amlodipin 10 mg. I studiet med faktisk design var ødemfrekvensen 1,3% med Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8% med Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% med amlodipin 10 mg. Hos patienter, der fik amlodipin 5 mg, og som ikke var kontrollerede, var ødemfrekvensen 4,4% for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% for amlodipin 10 mg.

Den antihypertensive virkning af Onduarp var den samme uanset alder og køn, og den var ens hos patienter med og uden diabetes.

Onduarp er kun undersøgt i patientpopulationer med hypertension. Telmisartan er blevet undersøgt i et stort resultatstudie hos 25.620 patienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (ONTARGET). Amlodipin er undersøgt hos patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararteriesygdom.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Onduarp i alle undergrupper af den pædiatriske population med hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik for fastediskombination (FDC)

Absorptionshastighed og -grad for Onduarp er ækvivalent med telmisartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

Absorption

Telmisartan absorberes hurtigt, selvom den absorberede mængde varierer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for telmisartan er ca. 50%. Når telmisartan tages sammen med mad, varierer reduktion i arealet under plasmakonzentrationskurven ($AUC_{0-\infty}$) fra ca. 6% (40 mg-dosis) til ca. 19% (160 mg-dosis). 3 timer efter administration er plasmakonzentrationserne ens, uanset om telmisartan tages fastende eller sammen med føde.

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser, og der opnås maksimale blodkoncentrationer 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er mellem 64% og 80%. Absorption af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

Distribution

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5%), hovedsagelig albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen (V_{dss}) er ca. 500 l.

Fordelingsvolumen for amlodipin er ca. 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser har vist, at ca. 97,5% af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos hypertensive patienter.

Biotransformation

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet af modersubstansen. Der er ikke set nogen farmakologisk aktivitet fra konjugatet.

Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning til inaktive metabolitter (ca. 90%) i leveren.

Elimination

Telmisartan har en biekspontiel faldende farmakokinetik med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) og i mindre grad arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan, når det tages i den anbefalede dosis. Plasmakoncentrationerne var højere hos kvinder end hos mænd uden relevant påvirkning af effekten.

Telmisartan udskilles efter peroral (og intravenøs) administration næsten udelukkende med fæces, hovedsageligt som uomdannet stof. Kumulativ urinudskillelse er <1% af dosis. Total plasma-clearance (Cl_{tot}) er høj (ca. 1.000 ml/min) sammenlignet med hepatisk blodgennemstrømning (omkring 1.500 ml/min).

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer konsistent med dosering én gang dagligt. Steady-state koncentration nås efter 7-8 dage. 10% uomdannet amlodipin og 60% af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC for telmisartan forventes ikke at påvirke den terapeutiske virkning. Der er ikke noget lineært forhold mellem doser og plasmaniveauer. $C_{\max}$ og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin udviser lineær farmakokinetik.

Særlige populationer

Pædiatrisk population (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data for den pædiatriske population.

Køn

For telmisartan blev der observeret forskelle i plasmakoncentrationer, idet $C_{\max}$ og AUC for kvinder var henholdsvis ca. 3 og 2 gange højere end for mænd.

Ældre

For telmisartan er der ingen forskel i farmakokinetik hos unge og ældre patienter.

For amlodipin var tiden, der går før den maksimale plasmakoncentration er opnået, ens hos ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget AUC og øget eliminationshalveringstid.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion, blev der observeret fordobling af plasmakoncentrationen af telmisartan. For patienter med nyreinsufficiens og som var i dialyse, blev der dog observeret lavere plasmakoncentrationer. Hos patienter med nyreinsufficiens er telmisartan i høj grad bundet til plasmaprotein og det kan ikke fjernes ved dialyse. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion har ikke nogen signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Den absolutte biotilgængelighed af telmisartan var hos patienter med nedsat leverfunktion øget med op til næsten 100%. Eliminationshalveringstiden ændres ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion. Clearance af amlodipin hos patienter med nedsat leverfunktion er nedsat, hvilket medfører en stigning i AUC på ca. 40-60%.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Da de præ-kliniske toksicitetsprofiler for telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventedes ingen forværring i toksiciteten ved kombinationsbehandling. Dette er bekræftet i et subkronisk (13-ugers) toksikologisk studie i rotter, hvor dosisniveauer på 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg telmisartan og amlodipin blev testet.

Prækliniske data for stofferne i denne fastdosiskombination er angivet nedenfor.

Telmisartan

I prækliniske sikkerhedsstudier medførte doser, hvor eksponeringen var sammenlignelig med den i det kliniske terapeutiske område, fandt man reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet carboxid-niveau og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium hos normotensive dyr. Hos hunde sås tubulær dilatation og atrofi. Skader på ventrikelslimhinder (erosion, ulcus eller inflammation) sås hos rotter og hunde. Disse farmakologisk-medierede uønskede virkninger, som er kendt fra prækliniske studier med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, blev forebygget ved peroralt saltvandstilskud. Hos begge arter sås øget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse forandringer, som også udgør en klassevirkning af ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister, synes ikke at have klinisk betydning.

Der er ikke blevet observeret nogen tydelige tegn på teratogenicitet. Ved toksiske doser af telmisartan blev der imidlertid observeret en virkning på den postnatale udvikling af afkommet, såsom lavere legemsvægt og forsinket åbning af øjnene. Der var ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og heller ingen tegn på carcinogenicitet hos rotter og mus.

Amlodipin

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og carcinogenicitet.

I reproduktionstoksicitetsstudier i rotter blev der ved høje doser set forsinket fødsel, vanskelig fødsel og nedsat føtal overlevelse samt nedsat overlevelse af unger. Der var ingen effekt på fertiliteten hos rotter, der blev behandlet peroralt med amlodipinmaleat (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) i doser på op til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 10 gange den maksimalt anbefalede humane dosis på 10 mg/dag udtrykt i mg/m²).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kolloid vandfri silica
Brilliant blue FCF (E133)
Sort jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Meglumin
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K25
Prægelatineret stivelse
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Tag tabletterne ud af blisteren kort før administration.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blisterkort (PA/Al/PVC/Al) i æske indeholdende 28 tabletter eller perforerede enkelt-dosis-aluminium/aluminium-blisterkort (PA/Al/PVC/Al) i multipakninger indeholdende 360 (4 pakninger med 90 x 1) tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/11/729/005 (28 tabletter)
EU/1/11/729/006 (36 (4 x 90 x 1) tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. november 2011
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Onduarp findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton – 40 mg/5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420).
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Onduarp 40 mg/5 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blisterkort med 7 tabletter – 40 mg/5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton – 40 mg/10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420).
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Onduarp 40 mg/10 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blisterkort med 7 tabletter – 40 mg/10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton – 80 mg/5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420).
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Onduarp 80 mg/5 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Inder pakning til multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) – uden Blue Box – 80 mg/5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420).
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del af en multipakning med 4 pakninger, hver med 90 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Onduarp 80 mg/5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre etiket til bundtet multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) – med Blue Box – 80 mg/5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420).
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSGRØRRELSE)

Del af en multipakning med 4 pakninger, hver med 90 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/5 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blisterkort med 7 tabletter – 80 mg/5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Unit dose-blister af 10 tabletter – 80 mg/5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg /5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton – 80 mg/10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420).
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/10 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre pakning til bundtet multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x tabletter) – uden Blue Box – 80 mg/10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420).
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del af en multipakning med 4 pakninger, hver med 90 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Onduarp 80 mg/10 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre etiket til bundtet multipakning med 360 tabletter (4 pakninger af 90 x 1 tabletter) - med Blue Box – 80 mg/10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E420).
Se flere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del af en multipakning med 4 pakninger, hver med 90 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/10 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blisterkort med 7 tabletter – 80 mg/10 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Unit dose-blister af 10 tabletter – 80 mg/10 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onduarp 80 mg /10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren
Onduarp 40 mg /5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Onduarp til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onduarp
3. Sådan skal du tage Onduarp
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Onduarp tabletter indeholder to aktive stoffer - telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere blodtrykket.

- Telmisartan er en angiotensin II-receptorantagonist, og virker ved at blokere virkningen af angiotensin II. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket.

- Amlodipin er en calciumantagonist. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodkarrenes vægge, hvilket forhindrer blodkarrene i at trække sig sammen.

Begge stoffer forhindrer således blodkarrene i at trække sig sammen. Resultatet er, at blodkarrene bliver slappere, og blodtrykket sænkes.

Onduarp bruges til at behandle højt blodtryk

- hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin
- hos voksne patienter, der allerede får telmisartan og amlodipin fra 2 forskellige tabletter, og som ønsker at gøre behandlingen lettere ved i stedet at tage de samme doser i én tablet

Ubehandlet højt blodtryk kan medføre skader på blodkarrene i flere organer, hvilket betyder, at der er risiko for alvorlige hændelser hos patienten såsom hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Sædvanligvis er der ingen symptomer på højt blodtryk, før skader er indtruffet. Derfor er det vigtigt jævnligt at få sit blodtryk målt for at kontrollere, om det ligger inden for normalområdet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onduarp

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller amlodipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Onduarp (angivet i punkt 6).
- hvis du er overfølsom over for andre lægemidler af dihydropyridintypen (en type calciumantagonist).
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne. (Det foretrækkes også at undgå Onduarp tidligt i graviditeten – se punktet Advarsler og forsigtighedsregler og punktet Graviditet.)
- hvis du har svære leverproblemer eller galdevejsobstruktion (problemer med afløb af galde fra leveren eller galdeblæren).
- hvis du lider af svært nedsat blodtryk (herunder shock).
- hvis dit hjerte ikke pumper nok blod på grund af et alvorligt hjerteproblem.

- hvis du har sukkersyge (diabetes mellitus) eller nedsat nyrefunktion, og du også tager Rasilez.

Hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Onduarp.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, hvis du har eller tidligere har haft en af de følgende tilstande eller lidelser:

- Nyresygdom eller har fået en nyretransplantation.
- Har forsnævring af blodkar, der fører til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Ophobning af vand i kroppen forårsaget af forhøjede aldosteronniveauer (som medfører ophobning af vand og salt i kroppen sammen med ubalance af forskellige mineraler i blodet).
- Lavt blodtryk (hypotension), som kan opstå, hvis du er dehydreret (overdrevent væsketab fra kroppen) eller har saltmangel på grund af diuretikabehandling ("vanddrivende tabletter"), saltfattig fødeindtagelse, diarré eller opkastning.
- Muskelsvaghed, forvirring, talebesvær pga. for højt kalium i blodet.
- Sukkersyge (diabetes).
- Forsnævring af hjertets legemspulsåre, aorta (aortastenose).
- Hjerte-relaterede smerter i brystet, også i hvile eller ved meget lav aktivitet (ustabil angina pectoris).
- Har haft et hjerteanfald inden for de sidste fire uger.

Kontakt lægen, før du tager Onduarp:

- hvis du tager Rasilez - et lægemiddel, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk.
- hvis du tager digoxin.

Hvis du skal opereres eller bedøves, skal du fortælle din læge, at du tager Onduarp.

Børn og teenagere

Behandling af børn og unge under 18 år med Onduarp frarådes.

Brug af anden medicin sammen med Onduarp

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis af den anden medicin eller træffer andre forholdsregler. I nogle tilfælde kan du være nødt til at stoppe med at tage et af lægemidlerne. Det gælder især for de nedenfor anførte lægemidler, når de tages sammen med Onduarp:

- Lithiumholdige lægemidler til behandling af visse typer depression.
- Medicin, der kan øge kaliumniveauet i blodet, såsom salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende diuretika (visse vanddrivende tabletter).
- ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, renin-hæmmere.
- NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen), heparin, immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus) og det antibiotiske middel trimethoprim.
- Rifampicin, perikon.
- Lægemidler, der bruges til behandling af hiv/aids (f.eks. ritonavir) eller svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol).
- Erythromycin (antibiotikum).
- Diltiazem (hjertemedicin).
- Simvastatin til behandling af forhøjet kolesterol.

- Rasilez - et lægemiddel, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk.
- Digoxin.

Som ved andre blodtrykssænkende lægemidler kan virkningen af Onduarp være nedsat, hvis du samtidig tager NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Onduarp kan øge den blodtrykssænkende virkning af andre lægemidler, der bruges til behandling af højt blodtryk, eller af lægemidler, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baklofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva). Derudover kan indtagelse af alkohol sænke blodtrykket. Du kan opleve dette som svimmelhed, når du rejser dig op.

Brug af Onduarp sammen med mad og drikke

Se punkt 3.

Du må ikke indtage grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du tager Onduarp. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan medføre øgede blodkoncentrationer af det aktive stof amlodipin hos nogle patienter, hvilket kan øge den blodtrykssænkende virkning af Onduarp.

Graviditet og amning

Graviditet

Fortæl det til lægen, hvis du tror, du er (eller kan blive) gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Onduarp, før du bliver gravid, eller så snart du ved, du er gravid, og vil råde dig til at tage en anden medicin end Onduarp. Onduarp frarådes tidligt i graviditeten og må ikke tages efter graviditetens tredje måned, da det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det anvendes efter graviditetens tredje måned.

Amning

Giv din læge besked, hvis du ammer, eller hvis du skal begynde at amme. Onduarp frarådes til mødre, der ammer. Din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme - især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mennesker kan opleve bivirkninger som besvimelse, søvnighed, svimmelhed eller en fornemmelse af at dreje rundt (vertigo), når de behandles for højt blodtryk. Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle eller bruge maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

Onduarp indeholder sorbitol

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Onduarp

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Forsøg at tage tabletten på det samme tidspunkt hver dag. Tryk først Onduarp tabletten ud af blisterkortet, umiddelbart før du skal tage den.

Du kan tage Onduarp med eller uden mad. Tabletterne skal synkes sammen med vand eller andre alkoholfrie drikkevarer.

Hvis din lever ikke fungerer korrekt, bør den sædvanlige dosis ikke overstige én 40 mg/5 mg-tablet eller én 40 mg/10 mg-tablet pr. dag.

Hvis du har taget for mange Onduarp

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du med det samme kontakte din læge, apoteket eller den nærmeste skadestue. Du kan få lavt blodtryk og hurtig hjerterytme. Desuden er der set tilfælde af langsom hjerterytme, svimmelhed, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, udtalt og langvarigt lavt blodtryk, herunder shock og død.

Hvis du har glemt at tage Onduarp

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og fortsætte behandlingen som hidtil. Hvis du en hel dag glemmer at tage din tablet, skal du nøjes med at tage den normale dosis den næste dag. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Onduarp

Det er vigtigt, at du tager Onduarp hver dag, indtil din læge siger noget andet. Hvis du føler, at virkningen af Onduarp er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller dit apotek herom.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen) eller hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. Sepsis er kun set efter telmisartan alene, men kan ikke udelukkes for Onduarp.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Svimmelhed, hævede ankler (ødem).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Søvnighed, migræne, hovedpine, snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder, følelse af at dreje rundt (vertigo), langsom puls, hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme), lavt blodtryk (hypotension), svimmelhed, når du rejser dig op (ortostatisk hypotension), rødmen, hoste, mavekneb (mavesmerter), diarré, kvalme, kløe, ledsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til at få erektion, svaghed, brystsmerte, træthed, hævelser (ødemer), forhøjede leverenzymtal.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Infektion i urinblæren, tristhed (depression), angst, søvnløshed, besvimelse, nerveskader i hænder eller fødder, reduceret følsomhed, smagsforstyrrelser, rysten, opkastning, overvækst af tandkød, ubehag i maven, mundtørhed, eksem (hudsygdom), hudrødme, udslæt, rygsmerter, smerter i benene, natlig trang til at lade vandet, utilpashed, forhøjede urinsyreniveauer i blodet.

Følgende bivirkninger er observeret med henholdsvis telmisartan og amlodipin taget alene og kan også forekomme med Onduarp:

Telmisartan

Hos patienter, der tager telmisartan alene, er følgende yderligere bivirkninger set:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Urinvejsinfektioner, infektioner i de øvre luftveje (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, forkølelse), mangel på røde blodlegemer (anæmi), forhøjede kaliumniveauer i blodet, kortåndethed, oppustethed, øget svedtendens, nyreskade herunder akut nyresvigt, forhøjede kreatininniveauer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Øget antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili), lavt antal blodplader (trombocytopeni), overfølsomhedsreaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), lave blodsukterniveauer (hos sukkersygepatienter), nedsat syn, hurtig hjerterytme, mavebesvær, unormal leverfunktion*, nældefeber (urticaria), lægemiddeludslæt, betændelse i sener, influenzalignende sygdom (f.eks. muskelsmerter, generel utilpashed), nedsatte niveauer af hæmoglobin (et blodprotein), forhøjet indhold i blodet af kreatininfosfokinase.

* De fleste tilfælde af unormal leverfunktion og leversygdom, som er set, efter telmisartan er blevet markedsført, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning.

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende yderligere bivirkninger blevet rapporteret:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Humørsvingninger, nedsat syn, ringen for ørerne, åndenød, nysen/løbende næse, ændring af afføringsvaner, hårtab, usædvanlige blå mærker og blødning (beskadigelse af røde blodlegemer), misfarvning af huden, øget svedtendens, vandladningsbesvær, øget vandladningsbehov især om natten, brystforstørrelse hos mænd, smerter, vægtøgning, vægttab.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Forvirring.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Færre hvide blodlegemer (leukopeni), lavt antal blodplader (trombocytopeni), overfølsomhedsreaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), for højt blodsukker, ukontrollerede spjættende eller rykkende bevægelser, hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, betændelse i blodkarrene, betændelse i bugspytkirtel, betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis), leverbetændelse, gulfarvning af huden (gulsot), forhøjede leverenzymtal med gulsot, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), alvorlige hudreaktioner, nældefeber (urticaria), alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom), øget hudfølsomhed over for sol.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Tryk først Onduarp tabletten ud af blisterkortet, umiddelbart før du skal tage den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Onduarp indeholder:

- Aktive stoffer: telmisartan og amlodipin.
Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som besilat).
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, brilliant blue FCF (E133), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, prægelatineret stivelse, natriumhydroxid, sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelser

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter er blå og hvide ovale tolagstabletter præget med produktkoden A1 og firmalogo på den anden side.

Onduarp fås i en pakning med 28 tabletter i alu/alu-blisterkort.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denne indlægsseddel blev senest ændret <dato>

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren
Onduarp 40 mg /10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Onduarp til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
4. Det skal du vide, før du begynder at tage Onduarp
5. Sådan skal du tage Onduarp
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1 Virkning og anvendelse

Onduarp tabletter indeholder to aktive stoffer - telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere blodtrykket.

- Telmisartan er en angiotensin II-receptorantagonist, og virker ved at blokere virkningen af angiotensin II. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket.

- Amlodipin er en calciumantagonist. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodkarrenes vægge, hvilket forhindrer blodkarrene i at trække sig sammen.

Begge stoffer forhindrer således blodkarrene i at trække sig sammen. Resultatet er, at blodkarrene bliver slappere, og blodtrykket sænkes.

Onduarp bruges til at behandle højt blodtryk

- hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin
- hos voksne patienter, der allerede får telmisartan og amlodipin fra 2 forskellige tabletter, og som ønsker at gøre behandlingen lettere ved i stedet at tage de samme doser i én tablet

Ubehandlet højt blodtryk kan medføre skader på blodkarrene i flere organer, hvilket betyder, at der er risiko for alvorlige hændelser hos patienten såsom hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Sædvanligvis er der ingen symptomer på højt blodtryk, før skader er indtruffet. Derfor er det vigtigt jævnligt at få sit blodtryk målt for at kontrollere, om det ligger inden for normalområdet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onduarp

Tag ikke Onduarp

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller amlodipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Onduarp (angivet i punkt 6).
- hvis du er overfølsom over for andre lægemidler af dihydropyridintypen (en type calciumantagonist)
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne. (Det foretrækkes også at undgå Onduarp tidligt i graviditeten – se punktet Advarsler og forsigtighedsregler og punktet Graviditet.)
- hvis du har svære leverproblemer eller galdevejsobstruktion (problemer med afløb af galde fra leveren eller galdeblæren)

- hvis du lider af svært nedsat blodtryk (herunder shock)
- hvis dit hjerte ikke pumper nok blod på grund af et alvorligt hjerteproblem.
- hvis du har sukkersyge (diabetes mellitus) eller nedsat nyrefunktion, og du også tager Rasilez.

Hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Onduarp.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, hvis du har eller tidligere har haft en af de følgende tilstande eller lidelser:

- Nyresygdom eller har fået en nyretransplantation.
- Har forsnævring af blodkar, der fører til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Ophobning af vand i kroppen forårsaget af forhøjede aldosteronniveauer (som medfører ophobning af vand og salt i kroppen sammen med ubalance af forskellige mineraler i blodet).
- Lavt blodtryk (hypotension), som kan opstå, hvis du er dehydreret (overdrevent væsketab fra kroppen) eller har saltmangel på grund af diuretikabehandling ("vanddrivende tabletter"), saltfattig fødeindtagelse, diarré eller opkastning.
- Muskelsvaghed, forvirring, talebesvær pga. for højt kalium i blodet.
- Sukkersyge (diabetes).
- Forsnævring af hjertets legemspulsåre, aorta (aortastenose).
- Hjerte-relaterede smerter i brystet, også i hvile eller ved meget lav aktivitet (ustabil angina pectoris).
- Har haft et hjerteanfald inden for de sidste fire uger.

Kontakt lægen, før du tager Onduarp:

- hvis du tager Rasilez - et lægemiddel, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk.
- hvis du tager digoxin.

Hvis du skal opereres eller bedøves, skal du fortælle din læge, at du tager Onduarp.

Børn og teenagere

Behandling af børn og unge under 18 år med Onduarp frarådes.

Brug af anden medicin sammen med Onduarp

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis af den anden medicin eller træffer andre forholdsregler. I nogle tilfælde kan du være nødt til at stoppe med at tage et af lægemidlerne. Det gælder især for de nedenfor anførte lægemidler, når de tages sammen med Onduarp:

- Lithiumholdige lægemidler til behandling af visse typer depression.
- Medicin, der kan øge kaliumniveauet i blodet, såsom salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende diuretika (visse vanddrivende tabletter).
- ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, renin-hæmmere.
- NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen), heparin, immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus) og det antibiotiske middel trimethoprim.
- Rifampicin, perikon.
- Lægemidler, der bruges til behandling af hiv/aids (f.eks. ritonavir) eller svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol).
- Erythromycin (antibiotikum).

- Diltiazem (hjertemedicin).
- Simvastatin til behandling af forhøjet kolesterol.
- Rasilez - et lægemiddel, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk.
- Digoxin.

Som ved andre blodtrykssænkende lægemidler kan virkningen af Onduarp være nedsat, hvis du samtidig tager NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Onduarp kan øge den blodtrykssænkende virkning af andre lægemidler, der bruges til behandling af højt blodtryk, eller af lægemidler, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baklofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva). Derudover kan indtagelse af alkohol sænke blodtrykket. Du kan opleve dette som svimmelhed, når du rejser dig op.

Brug af Onduarp sammen med mad og drikke

Se punkt 3.

Du må ikke indtage grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du tager Onduarp. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan medføre øgede blodkoncentrationer af det aktive stof amlodipin hos nogle patienter, hvilket kan øge den blodtrykssænkende virkning af Onduarp.

Graviditet og amning

Graviditet

Fortæl det til lægen, hvis du tror, du er (eller kan blive) gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Onduarp, før du bliver gravid, eller så snart du ved, du er gravid, og vil råde dig til at tage en anden medicin end Onduarp. Onduarp frarådes tidligt i graviditeten og må ikke tages efter graviditetens tredje måned, da det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det anvendes efter graviditetens tredje måned.

Amning

Giv din læge besked, hvis du ammer eller hvis du skal begynde at amme. Onduarp frarådes til mødre, der ammer. Din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme - især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mennesker kan opleve bivirkninger som besvimelse, søvnighed, svimmelhed eller en fornemmelse af at dreje rundt (vertigo), når de behandles for højt blodtryk. Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle eller bruge maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

Onduarp indeholder sorbitol

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Onduarp

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Forsøg at tage tabletten på det samme tidspunkt hver dag. Tryk først Onduarp tabletten ud af blisterkortet, umiddelbart før du skal tage den.

Du kan tage Onduarp med eller uden mad. Tabletterne skal synkes sammen med vand eller andre alkoholfrie drikkevarer.

Hvis din lever ikke fungerer korrekt, bør den sædvanlige dosis ikke overstige én 40 mg/5 mg-tablet eller én 40 mg/10 mg-tablet pr. dag.

Hvis du har taget for mange Onduarp

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du med det samme kontakte din læge, apoteket eller den nærmeste skadestue. Du kan få lavt blodtryk og hurtig hjerterytme. Desuden er der set tilfælde af langsom hjerterytme, svimmelhed, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, udtalt og langvarigt lavt blodtryk, herunder shock og død.

Hvis du har glemt at tage Onduarp

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og fortsætte behandlingen som hidtil. Hvis du en hel dag glemmer at tage din tablet, skal du nøjes med at tage den normale dosis den næste dag. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Onduarp

Det er vigtigt, at du tager Onduarp hver dag, indtil din læge siger noget andet. Hvis du føler, at virkningen af Onduarp er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller dit apotek herom.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen) eller hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. Sepsis er kun set efter telmisartan alene, men kan ikke udelukkes for Onduarp.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Svimmelhed, hævede ankler (ødem).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Søvnighed, migræne, hovedpine, snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder, følelse af at dreje rundt (vertigo), langsom puls, hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme), lavt blodtryk (hypotension), svimmelhed, når du rejser dig op (ortostatisk hypotension), rødmen, hoste, mavekneb (mavesmerter), diarré, kvalme, kløe, ledsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til at få erektion, svaghed, brystsmerte, træthed, hævelser (ødemer), forhøjede leverenzymtal.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Infektion i urinblæren, tristhed (depression), angst, søvnløshed, besvimelse, nerveskader i hænder eller fødder, reduceret følsomhed, smagsforstyrrelser, rysten, opkastning, overvækst af tandkød, ubehag i maven, mundtørhed, eksem (hudsygdom), hudrødme, udslæt, rygsmerter, smerter i benene, natlig trang til at lade vandet, utilpashed, forhøjede urinsyreniveauer i blodet.

Følgende bivirkninger er observeret med henholdsvis telmisartan og amlodipin taget alene og kan også forekomme med Onduarp:

Telmisartan

Hos patienter, der tager telmisartan alene, er følgende yderligere bivirkninger set:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Urinvejsinfektioner, infektioner i de øvre luftveje (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, forkølelse), mangel på røde blodlegemer (anæmi), forhøjede kaliumniveauer i blodet, kortåndethed, oppustethed, øget svedtendens, nyreskade herunder akut nyresvigt, forhøjede kreatininniveauer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Øget antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili), lavt antal blodplader (trombocytopeni), overfølsomhedsreaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), lave blodsukterniveauer (hos sukkersygepatienter), nedsat syn, hurtig hjerterytme, mavebesvær, unormal leverfunktion*, nældefeber (urticaria), lægemiddeludslæt, betændelse i sener, influenzalignende sygdom (f.eks. muskelsmerter, generel utilpashed), nedsatte niveauer af hæmoglobin (et blodprotein), forhøjet indhold i blodet af kreatininfosfokinase.

* De fleste tilfælde af unormal leverfunktion og leversygdom, som er set, efter telmisartan er blevet markedsført, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning.

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende yderligere bivirkninger blevet rapporteret:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Humørsvingninger, nedsat syn, ringen for ørerne, åndenød, nysen/løbende næse, ændring af afføringsvaner, hårtab, usædvanlige blå mærker og blødning (beskadigelse af røde blodlegemer), misfarvning af huden, øget svedtendens, vandladningsbesvær, øget vandladningsbehov især om natten, brystforstørrelse hos mænd, smerter, vægtøgning, vægttab.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Forvirring.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Færre hvide blodlegemer (leukopeni), lavt antal blodplader (trombocytopeni), overfølsomhedsreaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), for højt blodsukker, ukontrollerede spjættende eller rykkende bevægelser, hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, betændelse i blodkarrene, betændelse i bugspytkirtel, betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis), leverbetændelse, gulfarvning af huden (gulsot), forhøjede leverenzymtal med gulsot, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), alvorlige hudreaktioner, nældefeber (urticaria), alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom), øget hudfølsomhed over for sol.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Tryk først Onduarp tabletten ud af blisterkortet, umiddelbart før du skal tage den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Onduarp indeholder:

- Aktive stoffer: telmisartan og amlodipin.
Hver tablet indeholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som besilat).
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, brilliant blue FCF (E133), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, prægelatineret stivelse, natriumhydroxid, sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelser

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter er blå og hvide ovale tolagstabletter præget med produktkoden A2 og firmalogo på den anden side.

Onduarp fås i en pakning med 28 tabletter i alu/alu-blisterkort.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <dato>

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren
Onduarp 80 mg /5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Onduarp til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onduarp
3. Sådan skal du tage Onduarp
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Onduarp tabletter indeholder to aktive stoffer - telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere blodtrykket.

- Telmisartan er en angiotensin II-receptorantagonist, og virker ved at blokere virkningen af angiotensin II. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket.

- Amlodipin er en calciumantagonist. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodkarrenes vægge, hvilket forhindrer blodkarrene i at trække sig sammen.

Begge stoffer forhindrer således blodkarrene i at trække sig sammen. Resultatet er, at blodkarrene bliver slappere, og blodtrykket sænkes.

Onduarp bruges til at behandle højt blodtryk

- hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin
- hos voksne patienter, der allerede får telmisartan og amlodipin fra 2 forskellige tabletter, og som ønsker at gøre behandlingen lettere ved i stedet at tage de samme doser i én tablet

Ubehandlet højt blodtryk kan medføre skader på blodkarrene i flere organer, hvilket betyder, at der er risiko for alvorlige hændelser hos patienten såsom hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Sædvanligvis er der ingen symptomer på højt blodtryk, før skader er indtruffet. Derfor er det vigtigt jævnligt at få sit blodtryk målt for at kontrollere, om det ligger inden for normalområdet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onduarp

Tag ikke Onduarp

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller amlodipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Onduarp (angivet i punkt 6).
- hvis du er overfølsom over for andre lægemidler af dihydropyridintypen (en type calciumantagonist).
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne. (Det foretrækkes også at undgå Onduarp tidligt i graviditeten – se punktet Advarsler og forsigtighedsregler og punktet Graviditet.)
- hvis du har svære leverproblemer eller galdevejsobstruktion (problemer med afløb af galde fra leveren eller galdeblæren).
- hvis du lider af svært nedsat blodtryk (herunder shock).
- hvis dit hjerte ikke pumper nok blod på grund af et alvorligt hjerteproblem.

- hvis du har sukkersyge (diabetes mellitus) eller nedsat nyrefunktion, og du også tager Rasilez.

Hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Onduarp.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, hvis du har eller tidligere har haft en af de følgende tilstande eller lidelser:

- Nyresygdom eller har fået en nyretransplantation.
- Har forsnævring af blodkar, der fører til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Ophobning af vand i kroppen forårsaget af forhøjede aldosteronniveauer (som medfører ophobning af vand og salt i kroppen sammen med ubalance af forskellige mineraler i blodet).
- Lavt blodtryk (hypotension), som kan opstå, hvis du er dehydreret (overdrevent væsketab fra kroppen) eller har saltmangel på grund af diuretikabehandling ("vanddrivende tabletter"), saltfattig fødeindtagelse, diarré eller opkastning.
- Muskelsvaghed, forvirring, talebesvær pga. for højt kalium i blodet.
- Sukkersyge (diabetes).
- Forsnævring af hjertets legemspulsåre, aorta (aortastenose).
- Hjerte-relaterede smerter i brystet, også i hvile eller ved meget lav aktivitet (ustabil angina pectoris).
- Har haft et hjerteanfald inden for de sidste fire uger.

Kontakt lægen, før du tager Onduarp:

- hvis du tager Rasilez - et lægemiddel, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk.
- hvis du tager digoxin.

Hvis du skal opereres eller bedøves, skal du fortælle din læge, at du tager Onduarp.

Børn og teenagere

Behandling af børn og unge under 18 år med Onduarp frarådes.

Brug af anden medicin sammen med Onduarp

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis af den anden medicin eller træffer andre forholdsregler. I nogle tilfælde kan du være nødt til at stoppe med at tage et af lægemidlerne. Det gælder især for de nedenfor anførte lægemidler, når de tages sammen med Onduarp:

- Lithiumholdige lægemidler til behandling af visse typer depression.
- Medicin, der kan øge kaliumniveauet i blodet, såsom salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende diuretika (visse vanddrivende tabletter).
- ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, renin-hæmmere.
- NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen), heparin, immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus) og det antibiotiske middel trimethoprim.
- Rifampicin, perikon.
- Lægemidler, der bruges til behandling af hiv/aids (f.eks. ritonavir) eller svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol).
- Erythromycin (antibiotikum).
- Diltiazem (hjertemedicin).
- Simvastatin til behandling af forhøjet kolesterol.

- Rasilez - et lægemiddel, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk.
- Digoxin.

Som ved andre blodtryksnænkende lægemidler kan virkningen af Onduarp være nedsat, hvis du samtidig tager NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Onduarp kan øge den blodtryksnænkende virkning af andre lægemidler, der bruges til behandling af højt blodtryk, eller af lægemidler, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baklofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva). Derudover kan indtagelse af alkohol sænke blodtrykket. Du kan opleve dette som svimmelhed, når du rejser dig op.

Brug af Onduarp sammen med mad og drikke

Se punkt 3.

Du må ikke indtage grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du tager Onduarp. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan medføre øgede blodkoncentrationer af det aktive stof amlodipin hos nogle patienter, hvilket kan øge den blodtryksnænkende virkning af Onduarp.

Graviditet og amning

Graviditet

Fortæl det til lægen, hvis du tror, du er (eller kan blive) gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Onduarp, før du bliver gravid, eller så snart du ved, du er gravid, og vil råde dig til at tage en anden medicin end Onduarp. Onduarp frarådes tidligt i graviditeten og må ikke tages efter graviditetens tredje måned, da det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det anvendes efter graviditetens tredje måned.

Amning

Giv din læge besked, hvis du ammer, eller hvis du skal begynde at amme. Onduarp frarådes til mødre, der ammer. Din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme - især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mennesker kan opleve bivirkninger som besvimelse, søvnighed, svimmelhed eller en fornemmelse af at dreje rundt (vertigo), når de behandles for højt blodtryk. Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle eller bruge maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

Onduarp indeholder sorbitol

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Onduarp

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Forsøg at tage tabletten på det samme tidspunkt hver dag. Tryk først Onduarp tabletten ud af blisterkortet, umiddelbart før du skal tage den.

Du kan tage Onduarp med eller uden mad. Tabletterne skal synkes sammen med vand eller andre alkoholfrie drikkevarer.

Hvis din lever ikke fungerer korrekt, bør den sædvanlige dosis ikke overstige én 40 mg/5 mg-tablet eller én 40 mg/10 mg-tablet pr. dag.

Hvis du har taget for mange Onduarp

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du med det samme kontakte din læge, apoteket eller den nærmeste skadestue. Du kan få lavt blodtryk og hurtig hjerterytme. Desuden er der set tilfælde af langsom hjerterytme, svimmelhed, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, udtalt og langvarigt lavt blodtryk, herunder shock og død.

Hvis du har glemt at tage Onduarp

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og fortsætte behandlingen som hidtil. Hvis du en hel dag glemmer at tage din tablet, skal du nøjes med at tage den normale dosis den næste dag. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Onduarp

Det er vigtigt, at du tager Onduarp hver dag, indtil din læge siger noget andet. Hvis du føler, at virkningen af Onduarp er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller dit apotek herom.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen) eller hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. Sepsis er kun set efter telmisartan alene, men kan ikke udelukkes for Onduarp.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Svimmelhed, hævede ankler (ødem).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Søvnighed, migræne, hovedpine, snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder, følelse af at dreje rundt (vertigo), langsom puls, hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme), lavt blodtryk (hypotension), svimmelhed, når du rejser dig op (ortostatisk hypotension), rødmen, hoste, mavekneb (mavesmerter), diarré, kvalme, kløe, ledsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til at få erektion, svaghed, brystsmerte, træthed, hævelser (ødemer), forhøjede leverenzymtal.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Infektion i urinblæren, tristhed (depression), angst, søvnløshed, besvimelse, nerveskader i hænder eller fødder, reduceret følsomhed, smagsforstyrrelser, rysten, opkastning, overvækst af tandkød, ubehag i maven, mundtørhed, eksem (hudsygdom), hudrødme, udslæt, rygsmerter, smerter i benene, natlig trang til at lade vandet, utilpashed, forhøjede urinsyreniveauer i blodet.

Følgende bivirkninger er observeret med henholdsvis telmisartan og amlodipin taget alene og kan også forekomme med Onduarp:

Telmisartan

Hos patienter, der tager telmisartan alene, er følgende yderligere bivirkninger set:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Urinvejsinfektioner, infektioner i de øvre luftveje (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, forkølelse), mangel på røde blodlegemer (anæmi), forhøjede kaliumniveauer i blodet, kortåndethed, oppustethed, øget svedtendens, nyreskade herunder akut nyresvigt, forhøjede kreatininniveauer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Øget antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili), lavt antal blodplader (trombocytopeni), overfølsomhedsreaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), lave blodsukterniveauer (hos sukkersygepatienter), nedsat syn, hurtig hjerterytme, mavebesvær, unormal leverfunktion*, nældefeber (urticaria), lægemiddeludslæt, betændelse i sener, influenzalignende sygdom (f.eks. muskelsmerter, generel utilpashed), nedsatte niveauer af hæmoglobin (et blodprotein), forhøjet indhold i blodet af kreatininfosfokinase.

* De fleste tilfælde af unormal leverfunktion og leversygdom, som er set, efter telmisartan er blevet markedsført, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning.

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende yderligere bivirkninger blevet rapporteret:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Humørsvingninger, nedsat syn, ringen for ørerne, åndenød, nysen/løbende næse, ændring af afføringsvaner, hårtab, usædvanlige blå mærker og blødning (beskadigelse af røde blodlegemer), misfarvning af huden, øget svedtendens, vandladningsbesvær, øget vandladningsbehov især om natten, brystforstørrelse hos mænd, smerter, vægtøgning, vægttab.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Forvirring.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Færre hvide blodlegemer (leukopeni), lavt antal blodplader (trombocytopeni), overfølsomhedsreaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), for højt blodsukker, ukontrollerede spjættende eller rykkende bevægelser, hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, betændelse i blodkarrene, betændelse i bugspytkirtel, betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis), leverbetændelse, gulfarvning af huden (gulsot), forhøjede leverenzymtal med gulsot, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), alvorlige hudreaktioner, nældefeber (urticaria), alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom), øget hudfølsomhed over for sol.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Tryk først Onduarp tabletten ud af blisterkortet, umiddelbart før du skal tage den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Onduarp indeholder:

- Aktive stoffer: telmisartan og amlodipin.
Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som besilat).
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, brilliant blue FCF (E133), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, prægelatineret stivelse, natriumhydroxid, sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelser

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter er blå og hvide ovale tolagstabletter præget med produktkoden A3 og firmalogo på den anden side.

Onduarp fås i en pakning med 28 tabletter i alu/alu-blisterkort og i en pakning, der indeholder 360 (4 x 90 x 1) tabletter i perforerede enkeltdosis-alu/alu-blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denne indlægsseddel blev senest ændret <dato>

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Indlægsseddel: Information til brugeren
Onduarp 80 mg /10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Onduarp til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onduarp
3. Sådan skal du tage Onduarp
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Onduarp tabletter indeholder to aktive stoffer - telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere blodtrykket.

- Telmisartan er en angiotensin II-receptorantagonist, og virker ved at blokere virkningen af angiotensin II. Angiotensin II er et stof, der produceres i kroppen, og som får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket.

- Amlodipin er en calciumantagonist. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i blodkarrenes vægge, hvilket forhindrer blodkarrene i at trække sig sammen.

Begge stoffer forhindrer således blodkarrene i at trække sig sammen. Resultatet er, at blodkarrene bliver slappere, og blodtrykket sænkes.

Onduarp bruges til at behandle højt blodtryk

- hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin
- hos voksne patienter, der allerede får telmisartan og amlodipin fra 2 forskellige tabletter, og som ønsker at gøre behandlingen lettere ved i stedet at tage de samme doser i én tablet

Ubehandlet højt blodtryk kan medføre skader på blodkarrene i flere organer, hvilket betyder, at der er risiko for alvorlige hændelser hos patienten såsom hjerteanfald, hjerte- eller nyresvigt, slagtilfælde eller blindhed. Sædvanligvis er der ingen symptomer på højt blodtryk, før skader er indtruffet. Derfor er det vigtigt jævnligt at få sit blodtryk målt for at kontrollere, om det ligger inden for normalområdet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onduarp

Tag ikke Onduarp

- hvis du er allergisk over for telmisartan eller amlodipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Onduarp (angivet i punkt 6).
- hvis du er overfølsom over for andre lægemidler af dihydropyridintypen (en type calciumantagonist).
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne. (Det foretrækkes også at undgå Onduarp tidligt i graviditeten – se punktet Advarsler og forsigtighedsregler og punktet Graviditet.)
- hvis du har svære leverproblemer eller galdevejsobstruktion (problemer med afløb af galde fra leveren eller galdeblæren).

- hvis du lider af svært nedsat blodtryk (herunder shock).
- hvis dit hjerte ikke pumper nok blod på grund af et alvorligt hjerteproblem.
- hvis du har sukkersyge (diabetes mellitus) eller nedsat nyrefunktion, og du også tager Rasilez.

Hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Onduarp.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, hvis du har eller tidligere har haft en af de følgende tilstande eller lidelser:

- Nyresygdom eller har fået en nyretransplantation.
- Har forsnævring af blodkar, der fører til den ene eller begge nyrer (nyrearteriestenose).
- Leversygdom.
- Hjerteproblemer.
- Ophobning af vand i kroppen forårsaget af forhøjede aldosteronniveauer (som medfører ophobning af vand og salt i kroppen sammen med ubalance af forskellige mineraler i blodet).
- Lavt blodtryk (hypotension), som kan opstå, hvis du er dehydreret (overdrevent væsketab fra kroppen) eller har saltmangel på grund af diuretikabehandling ("vanddrivende tabletter"), saltfattig fødeindtagelse, diarré eller opkastning.
- Muskelsvaghed, forvirring, talebesvær pga. for højt kalium i blodet.
- Sukkersyge (diabetes).
- Forsnævring af hjertets legemspulsåre, aorta (aortastenose).
- Hjerte-relaterede smerter i brystet, også i hvile eller ved meget lav aktivitet (ustabil angina pectoris).
- Har haft et hjerteanfald inden for de sidste fire uger.

Kontakt lægen, før du tager Onduarp:

- hvis du tager Rasilez - et lægemiddel, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk.
- hvis du tager digoxin.

Hvis du skal opereres eller bedøves, skal du fortælle din læge, at du tager Onduarp.

Børn og teenagere

Behandling af børn og unge under 18 år med Onduarp frarådes.

Brug af anden medicin sammen med Onduarp

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis af den anden medicin eller træffer andre forholdsregler. I nogle tilfælde kan du være nødt til at stoppe med at tage et af lægemidlerne. Det gælder især for de nedenfor anførte lægemidler, når de tages sammen med Onduarp:

- Lithiumholdige lægemidler til behandling af visse typer depression.
- Medicin, der kan øge kaliumniveauet i blodet, såsom salterstatninger indeholdende kalium, kaliumbesparende diuretika (visse vanddrivende tabletter).
- ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, renin-hæmmere.
- NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen), heparin, immunsupprimerende lægemidler (f.eks. ciclosporin eller tacrolimus) og det antibiotiske middel trimethoprim.
- Rifampicin, perikon.
- Lægemidler, der bruges til behandling af hiv/aids (f.eks. ritonavir) eller svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol).
- Erythromycin (antibiotikum).
- Diltiazem (hjertemedicin).

- Simvastatin til behandling af forhøjet kolesterol.
- Rasilez - et lægemiddel, der bruges til behandling af højt blodtryk.
- Digoxin.

Som ved andre blodtrykssænkende lægemidler kan virkningen af Onduarp være nedsat, hvis du samtidig tager NSAID'er (nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. acetylsalicylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Onduarp kan øge den blodtrykssænkende virkning af andre lægemidler, der bruges til behandling af højt blodtryk, eller af lægemidler, der potentielt kan sænke blodtrykket (f.eks. baklofen, amifostin, antipsykotika eller antidepressiva). Derudover kan indtagelse af alkohol sænke blodtrykket. Du kan opleve dette som svimmelhed, når du rejser dig op.

Brug af Onduarp sammen med mad og drikke

Se punkt 3.

Du må ikke indtage grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du tager Onduarp. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan medføre øgede blodkoncentrationer af det aktive stof amlodipin hos nogle patienter, hvilket kan øge den blodtrykssænkende virkning af Onduarp.

Graviditet og amning

Graviditet

Fortæl det til lægen, hvis du tror, du er (eller kan blive) gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Onduarp, før du bliver gravid, eller så snart du ved, du er gravid, og vil råde dig til at tage en anden medicin end Onduarp. Onduarp frarådes tidligt i graviditeten og må ikke tages efter graviditetens tredje måned, da det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det anvendes efter graviditetens tredje måned.

Amning

Giv din læge besked, hvis du ammer, eller hvis du skal begynde at amme. Onduarp frarådes til mødre, der ammer. Din læge kan vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme - især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mennesker kan opleve bivirkninger som besvimelse, søvnighed, svimmelhed eller en fornemmelse af at dreje rundt (vertigo), når de behandles for højt blodtryk. Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle eller bruge maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

Onduarp indeholder sorbitol

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Onduarp

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Forsøg at tage tabletten på det samme tidspunkt hver dag. Tryk først Onduarp tabletten ud af blisterkortet, umiddelbart før du skal tage den.

Du kan tage Onduarp med eller uden mad. Tabletterne skal synkes sammen med vand eller andre alkoholfrie drikkevarer.

Hvis din lever ikke fungerer korrekt, bør den sædvanlige dosis ikke overstige én 40 mg/5 mg-tablet eller én 40 mg/10 mg-tablet pr. dag.

Hvis du har taget for mange Onduarp

Hvis du ved et uheld tager for mange tabletter, skal du med det samme kontakte din læge, apoteket eller den nærmeste skadestue. Du kan få lavt blodtryk og hurtig hjerterytme. Desuden er der set tilfælde af langsom hjerterytme, svimmelhed, nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt, udtalt og langvarigt lavt blodtryk, herunder shock og død.

Hvis du har glemt at tage Onduarp

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, og fortsætte behandlingen som hidtil. Hvis du en hel dag glemmer at tage din tablet, skal du nøjes med at tage den normale dosis den næste dag. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Onduarp

Det er vigtigt, at du tager Onduarp hver dag, indtil din læge siger noget andet. Hvis du føler, at virkningen af Onduarp er for kraftig eller for svag, bør du tale med din læge eller dit apotek herom.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægehjælp:

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af følgende symptomer:

Sepsis (ofte kaldet "blodforgiftning", en alvorlig infektion med betændelsesreaktion i hele kroppen) eller hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem). Disse bivirkninger er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere), men er meget alvorlige, og indtagelse af medicinen skal stoppe og læge straks kontaktes. Hvis disse bivirkninger ikke bliver behandlet, kan de være dødelige. Sepsis er kun set efter telmisartan alene, men kan ikke udelukkes for Onduarp.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

Svimmelhed, hævede ankler (ødem).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Søvnighed, migræne, hovedpine, snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder, følelse af at dreje rundt (vertigo), langsom puls, hjertebanken (bevidsthed om din hjerterytme), lavt blodtryk (hypotension), svimmelhed, når du rejser dig op (ortostatisk hypotension), rødmen, hoste, mavekneb (mavesmerter), diarré, kvalme, kløe, ledsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til at få erektion, svaghed, brystsmerte, træthed, hævelser (ødemer), forhøjede leverenzymtal.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Infektion i urinblæren, tristhed (depression), angst, søvnløshed, besvimelse, nerveskader i hænder eller fødder, reduceret følsomhed, smagsforstyrrelser, rysten, opkastning, overvækst af tandkød, ubehag i maven, mundtørhed, eksem (hudsygdom), hudrødme, udslæt, rygsmerter, smerter i benene, natlig trang til at lade vandet, utilpashed, forhøjede urinsyreniveauer i blodet.

Følgende bivirkninger er observeret med henholdsvis telmisartan og amlodipin taget alene og kan også forekomme med Onduarp:

Telmisartan

Hos patienter, der tager telmisartan alene, er følgende yderligere bivirkninger set:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Urinvejsinfektioner, infektioner i de øvre luftveje (f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, forkølelse), mangel på røde blodlegemer (anæmi), forhøjede kaliumniveauer i blodet, kortåndethed, oppustethed, øget svedtendens, nyreskade herunder akut nyresvigt, forhøjede kreatininniveauer.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Øget antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili), lavt antal blodplader (trombocytopeni), overfølsomhedsreaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), lave blodsukkerniveauer (hos sukkersygepatienter), nedsat syn, hurtig hjerterytme, mavebesvær, unormal leverfunktion*, nældefeber (urticaria), lægemiddeludslæt, betændelse i sener, influenzalignende sygdom (f.eks. muskelsmerter, generel utilpashed), nedsatte niveauer af hæmoglobin (et blodprotein), forhøjet indhold i blodet af kreatininfosfokinase.

* De fleste tilfælde af unormal leverfunktion og leversygdom, som er set, efter telmisartan er blevet markedsført, forekom hos japanske patienter. Japanske patienter har større sandsynlighed for at få denne bivirkning.

Amlodipin

Hos patienter, der tager amlodipin alene, er følgende yderligere bivirkninger blevet rapporteret:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

Humørsvingninger, nedsat syn, ringen for ørerne, åndenød, nysen/løbende næse, ændring af afføringsvaner, hårtab, usædvanlige blå mærker og blødning (beskadigelse af røde blodlegemer), misfarvning af huden, øget svedtendens, vandladningsbesvær, øget vandladningsbehov især om natten, brystforstørrelse hos mænd, smerter, vægtøgning, vægttab.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

Forvirring.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere):

Færre hvide blodlegemer (leukopeni), lavt antal blodplader (trombocytopeni), overfølsomhedsreaktion (f.eks. udslæt, kløe, åndedrætsbesvær, hiven efter vejret, hævelse af ansigtet eller lavt blodtryk), for højt blodsukker, ukontrollerede spjættende eller rykkende bevægelser, hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, betændelse i blodkarrene, betændelse i bugspytkirtel, betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis), leverbetændelse, gulfarvning af huden (gulsot), forhøjede leverenzymtal med gulsot, hurtig hævelse af hud og slimhinder (angioødem), alvorlige hudreaktioner, nældefeber (urticaria), alvorlige overfølsomhedsreaktioner med udvikling af blærer på hud og slimhinder (eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom), øget hudfølsomhed over for sol.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke Onduarp efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Tryk først Onduarp tabletten ud af blisterkortet, umiddelbart før du skal tage den.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Onduarp indeholder:

- Aktive stoffer: telmisartan og amlodipin.
Hver tablet indeholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som besilat).
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, brilliant blue FCF (E133), sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), magnesiumstearat, majsstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, prægelatineret stivelse, natriumhydroxid, sorbitol (E420).

Udseende og pakningsstørrelser

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter er blå og hvide ovale tolagstabletter præget med produktkoden A4 og firmalogo på den anden side.

Onduarp fås i en pakning med 28 tabletter i alu/alu-blisterkort og i en pakning, der indeholder 360 (4 x 90 x 1) tabletter i perforerede enkeltdosis-alu/alu-blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denne indlægsseddel blev senest ændret <dato>

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg