

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 40 mg/5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadržava 168,64 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A1 i logom tvrtke na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba:

Dodatna terapija

Onduarp je indiciran u liječenju odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka amlodipinom.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati Onduarp tablete koje sadrže jednake doze komponenti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Onduarpa je jedna tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je jedna tableta Onduarp 80 mg/10 mg dnevno. Onduarp je indicirana u dugotrajnom liječenju.

Ne preporučuje se istovremena primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer kod pojedinih bolesnika može doći do povećane bioraspoloživosti koja rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Onduarp 40 mg/5 mg tablete mogu primjenjivati bolesnici kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka monoterapijom amlodipina 5 mg.

Preporučuje se titracija pojedinačnih doza obje komponente (tj. amlodipina i telmisartana) prije prijelaza na fiksnu kombinaciju. U klinički prikladnim slučajevima, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Bolesnici liječeni s 10 mg amlodipina, koji imaju ograničeno doziranje zbog nuspojava, kao što je edem, mogu se prebaciti na Onduarp 40 mg/5 mg tablete jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

Zamjenska terapija

Bolesnici koji primjenjuju telmisartan i amlodipin iz zasebnih tableta mogu, umjesto toga, uzimati tablete Onduarp koje sadrže jednake doze komponenti u jednoj tableti jedanput dnevno, npr. radi lakšeg uzimanja ili bolje suradljivosti u liječenju.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike. Dostupno je malo podataka za vrlo stare bolesnike.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Ograničena iskustva dostupna su za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Kod takvih bolesnika preporučuje se oprez u primjeni Onduarpa, s obzirom da se niti amlodipin niti telmisartan ne uklanjaju dijalizom (također vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, Onduarp se primjenjuje s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Onduarp je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Onduarpa u primjeni kod djece ispod 18 godina starosti nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Onduarp se može uzimati sa ili bez hrane. Preporučuje se uzimati Onduarp s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarna opstrukcija i teško oštećenje jetre
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Teška hipotenzija
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove o 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje pogodnim drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima

receptora angiotenzina II se mora trenutno prekinuti, i ako je potrebno, nastaviti liječenje prikladnim drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

Telmisartan se uglavnom eliminira putem žuči. Kod bolesnika s bilijarnom opstrukcijom ili insuficijencijom jetre može se očekivati smanjen klirens. Nadalje, kao i uz sve antagoniste kalcija, poluživot amlodipina je produljen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a preporučene doze nisu utvrđene. Stoga je potreban oprez u primjeni Onduarpa kod takvih bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrega i presađivanje bubrega

Kada se Onduarp primjenjuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija i kreatinina. Ne postoji iskustvo u pogledu primjene Onduarpa kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju dijalizom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. snažne diuretske terapije, restrikcije soli u prehrani, proljeva, ili povraćanja. Ovakva stanja moraju biti korigirani prije početka primjene telmisartana. Ako dođe do pojave hipotenzije uz Onduarp, bolesnika staviti u ležeći/supinacijski položaj i, prema potrebi, dati intravensku infuziju obične fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Primjena telmisartana u kombinaciji s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3).

Kao posljedica inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron, prijavljene su hipotenzija, sinkopa, hiperkalemija i promjene bubrežne funkcije (uključujući akutno bubrežno zatajenje) kod osjetljivih pojedinaca, osobito u slučaju kombinacije lijekova koji utječu na taj sustav. Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. dodavanjem telmisartana drugim blokatorima sustava renin-angiotenzin-aldosteron) se stoga ne preporučuje. Preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije u slučaju da se istovremena primjena smatra nužnom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega većinom ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili fundamentalnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje proizvodima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Aortalna i mitralna stenoza zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je osobit oprez kod bolesnika koji pate od aortne ili mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda

Ne postoje podaci koji idu u prilog primjeni Onduarpa u nestabilnoj angini pectoris te tijekom ili u roku 1 mjeseca nakon infarkta miokarda.

Zatajenje srca

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom na bolesnicima sa zatajenjem srca neishemijskog porijekla NYHA grupa III i IV, amlodipin je bio povezan s većim brojem prijava plućnog edema usprkos neznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1).

Dijabetičari koji se liječe inzulinom ili antidijabeticima

U ovoj skupini bolesnika može doći do pojave hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga je kod ovih bolesnika potrebno razmoriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada je indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju. Kod starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, osoba koje se istovremeno liječe drugim lijekovima koji mogu povišiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

Prije razmatranja istovremene primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni rizični faktori za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- Dijabetes melitus, oštećenje bubrega, dob (>70 godina)
- Kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili dodacima koji sadržavaju kalij. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu dovesti do hiperkalijemije su zamjena za soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje bubregne funkcije, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Potrebno je pratiti vrijednosti kalija u serumu u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati Onduarpa.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemičnom kardiopatijom ili ishemičnom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim studijama.

Interakcije koje su česte uz ovu kombinaciju

Ispitivanja interakcija lijekova nisu izvođena.

Što je potrebno imati na umu pri istovremenoj primjeni

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinak snižavanja krvnog tlaka Onduarpa se može povećati istovremenom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi s potencijalnim učinkom snižavanja krvnog tlaka

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati

hipotenzivni učinak svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući Onduarp, npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati uzimanjem alkohola.

Kortikosteroidi (sistemski put primjene)
Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

Interakcije povezane s telmisartanom

Kontraindikacije (vidjeti dio 4.3)

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Kombinacija telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) te se ne preporučuje kod drugih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3, 4.4).

Istovremena primjena se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalija induciran diureticima. Diuretici koji štede kalij, npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid, kalijevi dodaci, ili zamjenske soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Ako je indicirana istovremena primjena zbog prijavljene hipokalijemije, oni se primjenjuju s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istovremene primjene litija s inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan, prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako se primjena kombinacije dokaže potrebnom, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti litija u serumu.

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivan učinak antagonista receptora angiotenzina II. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), koadministracija antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjom deterioracijom bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija primjenjuje s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istovremene terapije i povremeno nakon toga.

Ramipril

U jednom ispitivanju koadministracija telmisartana i ramiprila dovela je do porasta od 2,5 puta u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ove opservacije nije poznat.

Istovremena primjena koja se mora uzeti u obzir

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

CYP3A4 inhibitori

Uz istovremenu primjenu s CYP3A4 inhibitorom, eritromicinom kod mladih osoba te diltiazema kod starijih osoba, koncentracije amlodipina u plazmi povećale su se za 22 % i 50 %, po istom redoslijedu. Međutim, klinički značaj ovog otkrića je neizvjestan. Ne može se isključiti da snažni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mogu povećati koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Potreban je oprez u primjeni amlodipina istovremeno s CYP3A4 inhibitorima. Međutim, nisu prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati takvim interakcijama.

CYP3A4 induktori

Ne postoje dostupni podaci s obzirom na učinak CYP3A4 induktora na amlodipin. Istovremena primjena CYP3A4 induktora (tj. rifampicin, *Hypericum perforatum*) može dovesti do nižih koncentracija amlodipina u plazmi.

Grejp i sok od grejpa

- Istovremena primjena 240 ml soka od grejpa s jednostrukom oralnom dozom od 10 mg amlodipina na 20 zdravih dobrovoljaca nije pokazala značajan učinak na farmakokinetička svojstva amlodipina.
- Istovremena primjena amlodipina i grejpa ili soka od grejpa se još uvijek ne preporučuje kod bolesnika jer se bioraspoloživost amlodipina u nekim slučajevima može povećati te može rezultirati povećanjem hipotenzivnog učinka.

Istovremena primjena koja se može imati u vidu

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina i simvastatina 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatina. Stoga, doza simvastatina mora biti ograničena na 20 mg dnevno za bolesnike na amlodipinu.

Drugi

Amlodipin se sigurno primjenjuje uz digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, antacidne lijekove (aluminijev hidroksid, magenzijev hidroksid, simetikon), cimetidon, ciklosporin, antibiotike i oralne hipoglikemijske lijekove. Kada su se amlodipin i sildenafil primjenjivali u kombinaciji, svaki lijek je zasebno imao svoj vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni Onduarpa u trudnoći. Nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti na životinjama.

Telmisartan

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Ispitivanja telmisartana na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci o povećanom teratogenom riziku nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici uz ovu skupinu lijekova. Osim ako se produljena terapija antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju prijeći na pogodno alternativno liječenje antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u

trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te ako je potrebno početi s alternativnom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistu receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se moraju pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne ukazuju da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postojati rizik od produljenog porođaja.

Dojenje

Zbog nedostupnih informacija o primjeni telmisartana i/ili amlodipina tijekom dojenja, Onduarp se ne preporučuje, već se preporučuje alternativno liječenje sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u dojenju novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih studija s fiksnom dozom kombinacije niti s individualnim komponentama.

Zasebne studije o reproduktivnoj toksičnosti u kombinaciji telmisartana i amlodipina nisu provedene. U pretkliničkim studijama, nije uočen učinak telmisartana na mušku i žensku plodnost. Slično tome, nisu prijavljeni učinci amlodipina na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Reverzibilne biokemijske promjene glave spermija koje mogu poremetiti oplodnju su primijećene za blokatore kalcijevih kanala u pretkliničkim i *in vitro* studijama. Nije utvrđen klinički značaj.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Onduarp ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Potrebno je upozoriti bolesnike na mogućnost nuspojava, kao što su sinkopa, somnolencija, omaglica, ili vrtoglavica tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja automobilom ili strojem. Ako bolesnici imaju ove nuspojave, moraju izbjegavati potencijalno rizične radnje kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti

Najčešće nuspojave uključuju omaglicu i periferni edem. Rijetko može doći do pojave teške sinkope (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika).

Sigurnost i podnošljivost Onduarpa su ocjenjivane u pet kontroliranih kliničkih studija na više od 3 500 bolesnika, od kojih je preko 2500 primalo telmisartan u kombinaciji s amlodipinom.

Tabelarni prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema nazivima učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema težini.

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			cistitis
Psihijatrijski poremećaji			depresija, anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	somnolencija, migrena, glavobolja, parestezija	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezija, disgeuzija, tremor
Poremećaji uha i labirinta		vertiglavica	
Poremećaji srca		bradikardija, palpitacije	
Poremećaji krvožilnog sustava		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rumenilo	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj	
Poremećaji probavnog sustava		abdominalna bol, proljev, mučnina	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus	ekcem, eritem, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, grčevi mišića (grčevi u nogama), mialgija	bol u leđima, bol u udovima (bol u nogama)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i poremećaji mjesta primjene	periferni edem	astenija, bol u prsištu, umor, edem	malaksalost
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi

Dodatni podaci o pojedinim komponentama

Prethodno prijavljene nuspojave uz jednu od pojedinih komponenti (telmisartan ili amlodipin) mogu biti potencijalne nuspojave i uz Onduarp, čak iako nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Telmisartan

Infekcije i infestacije

Manje često:

Rijetko:

Infekcije gornjih dišnih puteva uključujući faringitis i sinusitis,
 Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis
 Sepsa uključujući fatalan ishod¹

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često:	Anemija
Rijetko:	Trombocitopenija, eozinofilija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Preosjetljivost, anafilaktička reakcija
----------	---

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često:	Hiperkalijemija
Rijetko:	Hipoglikemija (kod bolesnika s dijabetesom)

Poremećaji oka

Rijetko:	Poremećaji vida
----------	-----------------

Poremećaji srca

Rijetko:	Tahikardija
----------	-------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često:	Dispneja
--------------	----------

Poremećaji probavnog sustava

Manje često:	Flatulencija
Rijetko:	Problemi sa želucem

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko:	Abnormalna jetrena funkcija, poremećaj jetre ²
----------	---

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često:	Hiperhidroza
Rijetko:	Angioedem (s fatalnim ishodom), medikamentni osip, toksične erupcije na koži, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko:	Bol tetiva (simptomi slični tendinitisu)
----------	--

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često:	Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega
--------------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko:	Bolest slična gripi
----------	---------------------

Pretrage

Manje često:	Povišeni kreatinin u krvi
Rijetko:	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi, sniženi hemoglobin

¹: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

²: većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javilo kod Japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko:	Leukopenija, trombocitopenija
---------------	-------------------------------

Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko:	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko:	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	Promjene raspoloženja
Rijetko:	Konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo rijetko:	Ekstrapiramidni sindrom
Poremećaji oka	
Manje često:	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često:	Tinitus
Poremećaji srca	
Vrlo rijetko:	Infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, fibrilacija atrijska
Krvožilni poremećaji	
Vrlo rijetko	Vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Dispneja, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često:	Promjena učestalosti stolice
Vrlo rijetko:	Pankreatitis, gastritis
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko:	Hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	Alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza
Vrlo rijetko:	Angioedem, polimorfni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Poremećaji mokrenja, polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	Ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	Bolovi
Pretrage	
Manje često:	Porast težine, smanjena težina

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da znakovi i simptomi predoziranja odgovaraju prekomjernim farmakološkim učincima. Kao najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom očekuju se hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povišeni kreatinin u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje amlodipinom može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija, uključujući i šok s fatalnim ishodom.

Liječenje

Bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja, i telmisartanom i amlodipinom.

Serumski elektroliti i kreatinin moraju se često pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj s podignutim donjim ekstremitetima, uz brzu nadoknadu volumena i soli. Potrebno je suportivno liječenje. Intravenski kalcijev glukonat može imati pozitivne učinke u prekidanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09DB04.

Onduarp kombinira dvije antihipertenzivne tvari s komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog tlaka kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: antagonist receptora angiotenzina II, telmisartan i dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, amlodipin.

Kombinacija ovih tvari ima dodatan antihipertenzivni učinak, snižujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaka od komponenti zasebno.

Jednokratna dnevna primjena Onduarpa dovodi do učinkovitog i stalnog sniženja krvnog tlaka tijekom 24-satnog terapijskog raspona doziranja.

Telmisartan

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁).

Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ receptorskom podtipu, zbog čega dolazi do poznatog djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuju nuspojave posredovane bradikininom.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo potpuno inhibira povišenje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Inhibicijski učinak se održava tijekom 24 sata, a može se još uvijek izmjeriti do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv u roku 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak se zadržava konstantno tijekom 24 sata od doziranja, te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze. Ovo je potvrđeno odnosom minimalnih i maksimalnih vrijednosti stalno iznad 80%, a koje su zabilježene nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT). U ovom pregledu podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na puls. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (pokazalo se u kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih koji su liječeni inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze u kliničkim ispitivanjima u kojima se izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska (dotoka) kalcijevih iona dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišiće krvnih žila, čime se smanjuje periferni otpor u krvnim žilama i krvni tlak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na dihidropiridinska i nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na glatke mišićne stanice krvnih žila nego na stanice srčanog mišića.

Kod bolesnika s hipertenzijom, jedna dnevna doza osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, tijekom 24 satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežnog vaskularnog otpora i porastom brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrež bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Amlodipin nije povezan s nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) u kojem su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV i koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije mortaliteta i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema unatoč činjenici da nije opažena značajna razlika u incidenciji zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj, faktorijskoj studiji na paralelnim skupinama na 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), liječenje svakom od kombiniranih doza Onduarpa rezultiralo je značajno većim sniženjem dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka te višom stopom kontrole u usporedbi s relevantnim monoterapijskim komponentama.

Onduarp je, ovisno o rasponu doza, pokazala sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od -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) i -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka <90 mmHg bilo je postignuto kod 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% bolesnika, po istom redoslijedu. Vrijednosti su prilagođene prema početnoj vrijednosti i zemlji.

Antihipertenzivni učinak postignut je u većini slučajeva 2 tjedna nakon početka liječenja. U podskupini od 1050 bolesnika s umjerenom do teškom hipertenzijom (DKT ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8% je reagiralo dostatno na monoterapiju, bilo telmisartanom ili amlodipinom. Primijećene prosječne promjene sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka uz kombiniranu terapiju s amlodipinom 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg uz 80 mg/5 mg) bile su usporedive ili veće od onih primijećenih uz amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) te povezane sa značajno nižom učestalošću edema (1,4% uz 40 mg/5 mg; 0,5% uz 80 mg/5 mg; 17,6% uz amlodipin 10 mg).

Automatizirana ambulantna praćenja krvnog tlaka, izvedena u podskupini od 562 bolesnika, potvrdila su kliničke rezultate o dosljednom sniženju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24-satnog razdoblja.

U daljnjoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 5 mg primalo Onduarp (40 mg/5 mg ili 80 mg/5 mg) ili sam amlodipin (5 mg ili 10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, svaka od kombinacija bila je statistički superiorna u odnosu na obje monoterapijske doze amlodipina u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg uz 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg u odnosu na -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg uz amlodipin 5 mg i 10 mg, a postignuta je viša stopa kontrole dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s relevantnim monoterapijama (56,7%, 63,8% uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u odnosu na 42%, 56,7% uz amlodipin 5 mg i 10 mg). Stopa edema bila je značajno niža uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u usporedbi s amlodipinom 10 mg (4,4% u odnosu na 24,9%).

U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg primalo je Onduarp (40 mg/10 mg ili 80 mg/10 mg) ili samo amlodipin (10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, sva kombinirana liječenja bila su statistički značajno superiorna monoterapiji amlodipinom u sniženju dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na -7,4/-6,5 mmHg uz amlodipin 10 mg), te je postignuta viša stopa normalizacije dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s monoterapijom (63,7%, 66,5% uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na 51,1% uz amlodipin 10 mg).

U dvjema podudarnim, otvorenim, dugotrajnim studijama praćenja, provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Onduarpa bio je održavan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da neki bolesnici koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Onduarp 40 mg/10 mg, podizanjem doze na Onduarp 80 mg/10 mg imaju dodatno sniženje krvnog tlaka.

Ukupna incidencija nuspojava uz Onduarp u kliničkim ispitivanjima je bila niska, samo 12,7% bolesnika koji su liječeni Onduarpom je imalo nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su predviđene sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je konstatno manje edema (periferni edem, generalizirani edem i edem) kod bolesnika koji su primali Onduarp u usporedbi s bolesnicima koji su primali amlodipin 10 mg. U ispitivanju s

faktorijskim dizajnom, stope edema bile su 1,3% uz Onduarpa 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 8,8% uz Onduarpa 40 mg/10 mg i 80 mg/10 mg, kao i 18,4% uz amlodipin 10 mg. Kod bolesnika kod kojih nije postignuta kontrola amlodipinom 5 mg, stopa edema bila je 4,4% za 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 24,9% za amlodipin 10 mg.

Antihipertenzivni učinak Onduarpa bio je sličan, bez obzira na dob i spol, te je bio sličan kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

Onduarpa nije ispitivan niti na jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika sa hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikoj studiji ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitivan na bolesnicima s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata studija Onduarpa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 radi podataka o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Brzina i opseg apsorpcije Onduarpa su ekvivalentni bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je vrlo brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50%. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje u površini pod krivuljom (AUC_{0-00}) telmisartana varira od približno 6% (doza od 40 mg) do približno 19% (doza od 160 mg). 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične, bez obzira je li telmisartan primjenjivan sa ili bez hrane.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s maksimalnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64 i 80%. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je približno 500 l.

Volumen distribucije amlodipina je oko 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se oko 97,5% amlodipina u cirkulaciji veže na proteine plazme kod hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom izvorne tvari na glukuronid. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90%) metabolizira u jetri u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Telmisartan je karakteriziran biekspozicijalnom eliminacijskom farmakokinetikom, s terminalnim poluvremenom eliminacije od >20 sati. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), i u manjoj mjeri površina ispod krivulje-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički relevantnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene telmisartan se gotovo isključivo izlučivao fecesom, uglavnom u nepromijenjenom stanju. Kumulativna urinarna ekskrecija je <1% doze. Ukupni plazmatski klirens (Cl_{tot}) je visok (približno 1000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1 500 ml/min).

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 30 do 50 sati uz jednokratno dnevno doziranje. Vrijednosti u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon stalne primjene od 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina se izlučuje putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Ne smatra se da malo smanjenje AUC-a za telmisartan dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Ne postoji linearan odnos između doza i vrijednosti u plazmi. C_{max} i, u manjoj mjeri, AUC se disproportionalno povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Razlike među spolovima

Primijećene su razlike koncentracija telmisartana u plazmi, tako što su C_{max} i AUC oko 3 odnosno 2 puta veći, kod žena u usporedbi s muškarcima.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega primijećeno je udvostručenje koncentracija telmisartana u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi primijećene su kod bolesnika s insuficijencijom bubrega podvrgnutih dijalizi. Telmisartan se uveliko veže za proteine plazme kod osoba s insuficijencijom bubrega, te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije nije promijenjeno kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Farmakokinetika amlodipina ne utječe značajno na oštećenje bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije telmisartana ostalo je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim porastom u AUC od oko 40-60%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S obzirom da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti za kombinaciju. Ovo je potvrđeno u subkroničnoj (13-tjednoj) toksikološkoj studiji na štakorima, u kojoj su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Pretklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije su prijavljeni u nastavku.

Telmisartan

U pretkliničkim studijama sigurnosti, doze čije izlaganje je usporedivo s dozama unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjene parametre crvenih zrnaca (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i porast kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećene ozljede želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz pretkliničkih studija i uz inhibitore enzima angiotenzin-konvertaze i uz antagoniste angiotenzina II, spriječene su oralnim nadomjescima soli. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Ne postoje dokazi teratogenog učinka, ali studije na životinjama pokazale su potencijalni štetni učinak toksičnih doza telmisartana na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama te nema dokaza kancerogenosti kod štakora i miševa.

Amlodipin

Pretklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude na osnovi konvencionalnih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, primijećen je odgođen porođaj, otežani trudovi i narušeno fetalno preživljenje, kao i preživljenje štenaca pri visokim dozama. Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipin/kg/dan (oko 10 puta više od maksimalnih preporučenih doza za ljude od 10 mg/dan na mg/m² baze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Brilliant blue FCF (E 133)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon K25
škrob, prethodno geliran
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Izvaditi tablete iz blistera tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 28 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. studeni 2011.
Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 40 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadržava 168,64 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A2 i logom tvrtke na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba:

Dodatna terapija

Onduarp je indiciran u liječenju odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka amlodipinom.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati Onduarp tablete koje sadrže jednake doze komponenti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Onduarpa je jedna tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je jedna tableta Onduarpa 80 mg/10 mg dnevno. Onduarp je indiciran u dugotrajnom liječenju.

Ne preporučuje se istovremena primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer kod pojedinih bolesnika može doći do povećane bioraspoloživosti koja rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Onduarp 40 mg/10 mg tablete mogu primjenjivati bolesnici kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka monoterapijom amlodipina 10 mg.

Preporučuje se titracija pojedinačnih doza obje komponente (tj. amlodipina i telmisartana) prije prijelaza na fiksnu kombinaciju. U klinički prikladnim slučajevima, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Bolesnici liječeni s 10 mg amlodipina, koji imaju ograničeno doziranje zbog nuspojava, kao što je edem, mogu se prebaciti na Onduarp 40 mg/5 mg tablete jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

Zamjenska terapija

Bolesnici koji primjenjuju telmisartan i amlodipin iz zasebnih tableta mogu, umjesto toga, uzimati tablete Onduarpa koje sadrže jednake doze komponenti u jednoj tableti jedanput dnevno, npr. radi lakšeg uzimanja ili bolje suradljivosti u liječenju.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike. Dostupno je malo podataka za vrlo stare bolesnike.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Ograničena iskustva dostupna su za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Kod takvih bolesnika preporučuje se oprez u primjeni Onduarpa, s obzirom da se niti amlodipin niti telmisartan ne uklanjaju dijalizom (također vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, Onduarp se primjenjuje s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Onduarp je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Onduarpa u primjeni kod djece ispod 18 godina starosti nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Onduarp se može uzimati sa ili bez hrane. Preporučuje se uzimati Onduarp s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1.)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarna opstrukcija i teško oštećenje jetre
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Teška hipotenzija
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje pogodnim drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen

profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora trenutno prekinuti, i ako je potrebno, nastaviti liječenje prikladnim drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

Telmisartan se uglavnom eliminira putem žuči. Kod bolesnika s bilijarnom opstrukcijom ili insuficijencijom jetre može se očekivati smanjen klirens. Nadalje, kao i uz sve antagoniste kalcija, poluživot amlodipina je produljen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a preporučene doze nisu utvrđene. Stoga je potreban oprez u primjeni Onduarpa kod takvih bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrega i presađivanje bubrega

Kada se Onduarp primjenjuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija i kreatinina. Ne postoji iskustvo u pogledu primjene Onduarpa kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju dijalizom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. snažne diuretske terapije, restrikcije soli u prehrani, proljeva, ili povraćanja. Ovakva stanja moraju biti korigirani prije početka primjene telmisartana. Ako dođe do pojave hipotenzije uz Onduarp, bolesnika staviti u ležeći/supinacijski položaj i, prema potrebi, dati intravensku infuziju obične fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3).

Kao posljedica inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron, prijavljene su hipotenzija, sinkopa, hiperkalemija i promjene bubrežne funkcije (uključujući akutno bubrežno zatajenje) kod osjetljivih pojedinaca, osobito u slučaju kombinacije lijekova koji utječu na taj sustav. Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. dodavanjem telmisartana drugim blokatorima sustava renin-angiotenzin-aldosteron) se stoga ne preporučuje. Preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije u slučaju da se istovremena primjena smatra nužnom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega većinom ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili fundamentalnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje proizvodima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Aortalna i mitralna stenoza zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je osobit oprez kod bolesnika koji pate od aortne ili mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Nestabilna angina pektoris, akutni infarkt miokarda

Ne postoje podaci koji idu u prilog primjeni Onduarpa u nestabilnoj angini pektoris te tijekom ili u roku 1 mjeseca nakon infarkta miokarda.

Zatajenje srca

U dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom na bolesnicima sa zatajenjem srca neishemijskog porijekla NYHA grupa III i IV, amlodipin je bio povezan s većim brojem prijava plućnog edema usprkos neznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebo (vidjeti dio 5.1).

Dijabetičari koji se liječe inzulinom ili antidijabetičima

U ovoj skupini bolesnika može doći do pojave hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga je kod ovih bolesnika potrebno razmoriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada je indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju. Kod starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, osoba koje se istovremeno liječe drugim lijekovima koji mogu povisiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

Prije razmatranja istovremene primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni rizični faktori za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- Dijabetes melitus, oštećenje bubrega, dob (>70 godina).
- Kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili dodacima koji sadržavaju kalij. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu dovesti do hiperkalijemije su zamjena za soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje bubrežne funkcije, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rhabdomioliza, produljena trauma).

Potrebno je pratiti vrijednosti kalija u serumu u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati Onduarp.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemičnom kardiopatijom ili ishemičnom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim studijama.

Interakcije koje su česte uz ovu kombinaciju

Ispitivanja interakcija lijekova nisu izvođena.

Što je potrebno imati na umu pri istovremenoj primjeni

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinak snižavanja krvnog tlaka se može povećati istovremenom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi s potencijalnim učinkom snižavanja krvnog tlaka

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivni učinak svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući Onduarp, npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati uzimanjem alkohola.

Kortikosteroidi (sistemska primjena)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

Interakcije povezane s telmisartanom

Kontraindikacije (vidjeti dio 4.3)

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Kombinacija telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) te se ne preporučuje kod drugih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3, 4.4).

Istovremena primjena se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalija induciran diureticima. Diuretici koji štede kalij, npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid, kalijevi dodaci, ili zamjenske soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Ako je indicirana istovremena primjena zbog prijavljene hipokalijemije, oni se primjenjuju s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istovremene primjene litija s inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan, prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako se primjena kombinacije dokaže potrebnom, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti litija u serumu.

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivan učinak antagonista receptora angiotenzina II. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), koadministracija antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjom deterioracijom bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija primjenjuje s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istovremene terapije i povremeno nakon toga.

Ramipril

U jednom ispitivanju koadministracija telmisartana i ramiprila dovela je do porasta od 2,5 puta u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ove opservacije nije poznat.

Istovremena primjena koja se mora uzeti u obzir

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

CYP3A4 inhibitori

Uz istovremenu primjenu s CYP3A4 inhibitorom, eritromicinom kod mladih osoba te diltiazema kod starijih osoba, koncentracije amlodipina u plazmi povećale su se za 22% i 50%, po istom redoslijedu. Međutim, klinički značaj ovog otkrića je neizvjestan. Ne može se isključiti da snažni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mogu povećati koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Potreban je oprez u primjeni amlodipina istovremeno s CYP3A4 inhibitorima. Međutim, nisu prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati takvim interakcijama.

CYP3A4 induktori

Ne postoje dostupni podaci s obzirom na učinak CYP3A4 induktora na amlodipin. Istovremena primjena CYP3A4 induktora (tj. rifampicin, *Hypericum perforatum*) može dovesti do nižih koncentracija amlodipina u plazmi.

Grejp i sok od grejpa

- Istovremena primjena 240 ml soka od grejpa s jednostrukom oralnom dozom od 10 mg amlodipina na 20 zdravih dobrovoljaca nije pokazala značajan učinak na farmakokinetička svojstva amlodipina. Istovremena primjena amlodipina i grejpa ili soka od grejpa se još uvijek ne preporučuje, a kod bolesnika jer se bioraspoloživost amlodipina u nekim slučajevima može povećati te može rezultirati povećanjem hipotenzivnog učinka.

Istovremena primjena koja se može imati u vidu

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina i simvastatina 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatina. Stoga, doza simvastatina mora biti ograničena na 20 mg dnevno za bolesnike na amlodipinu.

Drugi

Amlodipin se sigurno primjenjuje uz digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, antacidne lijekove (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon), cimetidon, ciklosporin, antibiotike i oralne hipoglikemijske lijekove. Kada su se amlodipin i sildenafil primjenjivali u kombinaciji, svaki lijek je zasebno imao svoj vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni Onduarpa u trudnoći. Nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti na životinjama.

Telmisartan

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ispitivanja telmisartana na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci o povećanom teratogenom riziku nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici uz ovu skupinu lijekova. Osim ako se produljena terapija antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom, bolesnice koji planiraju trudnoću

moraju prijeći na pogodno alternativno liječenje antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te ako je potrebno početi s alternativnom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistu receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se moraju pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne ukazuju da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postojati rizik od produljenog porođaja.

Dojenje

Zbog nedostupnih informacija o primjeni telmisartana i/ili amlodipina tijekom dojenja, Onduarp se ne preporučuje, već se preporučuje alternativno liječenje sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u dojenju novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih studija s fiksnom dozom kombinacije niti s individualnim komponentama.

Zasebne studije o reproduktivnoj toksičnosti u kombinaciji telmisartana i amlodipina nisu provedene. U pretkliničkim studijama, nije uočen učinak telmisartana na mušku i žensku plodnost. Slično tome, nisu prijavljeni učinci amlodopina na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Reverzibilne biokemijske promjene glave spermija koje mogu poremetiti oplodnju su primijećene za blokatore kalcijevih kanala u pretkliničkim i *in vitro* studijama. Nije utvrđen klinički značaj.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Onduarp ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Potrebno je upozoriti bolesnike na mogućnost nuspojava, kao što su sinkopa, somnolencija, omaglica, ili vrtoglavica tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja automobilom ili strojem. Ako bolesnici imaju ove nuspojave, moraju izbjegavati potencijalno rizične radnje kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti

Najčešće nuspojave uključuju omaglicu i periferni edem. Rijetko može doći do pojave teške sinkope (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika).

Sigurnost i podnošljivost Onduarpa su ocjenjivane u pet kontroliranih kliničkih studija na više od 3500 bolesnika, od kojih je preko 2500 primalo telmisartan u kombinaciji s amlodipinom.

Tabelarni prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema nazivima učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema težini.

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			cistitis
Psihijatrijski poremećaji			depresija, anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	somnolencija, migrena, glavobolja, parestezija	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezija, disgeuzija, tremor
Poremećaji uha i labirinta		vertiglavica	
Poremećaji srca		bradikardija, palpitacije	
Poremećaji krvožilnog sustava		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rumenilo	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj	
Poremećaji probavnog sustava		abdominalna bol, proljev, mučnina	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus	ekcem, eritem, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, grčevi mišića (grčevi u nogama), mialgija	bol u leđima, bol u udovima (bol u nogama)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i poremećaji mjesta primjene	periferni edem	astenija, bol u prsištu, umor, edem	malaksalost
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi

Dodatni podaci o pojedinim komponentama

Prethodno prijavljene nuspojave uz jednu od pojedinih komponenti (telmisartan ili amlodipin) mogu biti potencijalne nuspojave i uz Onduarp, čak iako nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Telmisartan

Infekcije i infestacije

Manje često:

Infekcije gornjih dišnih puteva uključujući faringitis i sinusitis,
Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis

Rijetko:	Sepsa uključujući fatalan ishod ¹
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često:	Anemija
Rijetko:	Trombocitopenija, eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	Preosjetljivost, anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	Hiperkalijemija
Rijetko:	Hipoglikemija (kod bolesnika s dijabetesom)
Poremećaji oka	
Rijetko:	Poremećaji vida
Poremećaji srca	
Rijetko:	Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često:	Flatulencija
Rijetko:	Problemi sa želucem
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko:	Abnormalna jetrena funkcija, poremećaj jetre ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	Hiperhidroza
Rijetko:	Angioedem (s fatalnim ishodom), medikamentni osip, toksične erupcije na koži, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Rijetko:	Bol tetiva (simptomi slični tendinitisu)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Rijetko:	Bolest slična gripi
Pretrage	
Manje često:	Povišeni kreatinin u krvi
Rijetko:	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi, sniženi haemoglobin

¹: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

²: većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javilo kod Japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike

Amlodipin

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko:

Leukopenija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko:

Preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko:

Hiperglikemija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često:

Promjene raspoloženja

Rijetko:

Konfuzija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetko:

Ekstrapiramidni sindrom

Poremećaji oka

Manje često:

Poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta

Manje često:

Tinitus

Poremećaji srca

Vrlo rijetko:

Infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, fibrilacija atrijska

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko

Vaskulitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često:

Dispneja, rinitis

Poremećaji probavnog sustava

Manje često:

Promjena učestalosti stolice

Vrlo rijetko:

Pankreatitis, gastritis

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko:

Hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često:

Alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza

Vrlo rijetko:

Angioedem, polimorfni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često:

Poremećaji mokrenja, polakizurija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često:

Ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često:

Bolovi

Pretrage

Manje često:

Porast težine, smanjena težina

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da znakovi i simptomi predoziranja odgovaraju prekomjernim farmakološkim učincima. Kao najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom očekuju se hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povišeni kreatinin u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje amlodipinom može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija, uključujući i šok s fatalnim ishodom.

Liječenje

Bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja, i telmisartanom i amlodipinom.

Serumski elektroliti i kreatinin moraju se često pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj s podignutim donjim ekstremitetima, uz brzu nadoknadu volumena i soli.

Potrebno je suportivno liječenje. Intravenski kalcijev glukonat može imati pozitivne učinke u prekidanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09DB04.

Onduarp kombinira dvije antihipertenzivne tvari s komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog tlaka kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: antagonist receptora angiotenzina II, telmisartan i dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, amlodipin.

Kombinacija ovih tvari ima dodatan antihipertenzivni učinak, snižujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaka od komponenti zasebno.

Jednokratna dnevna primjena Onduarpa dovodi do učinkovitog i stalnog sniženja krvnog tlaka tijekom 24-satnog terapijskog raspona doziranja.

Telmisartan

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁).

Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ receptorskom podtipu, zbog čega dolazi do poznatog djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuju nuspojave posredovane bradikininom.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo potpuno inhibira povišenje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Inhibicijski učinak se održava tijekom 24 sata, a može se još uvijek izmjeriti do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv u roku 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak se zadržava konstantno tijekom 24 sata od doziranja, te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze. Ovo je potvrđeno odnosom minimalnih i maksimalnih vrijednosti stalno iznad 80%, a koje su zabilježene nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT). U ovom pregledu podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na puls. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (pokazalo se u kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih koji su liječeni inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze u kliničkim ispitivanjima u kojima se izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska (dotoka) kalcijevih iona dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišiće krvnih žila, čime se smanjuje periferni otpor u krvnim žilama i krvni tlak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na dihidropiridinska i nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na glatke mišićne stanice krvnih žila nego na stanice srčanog mišića.

Kod bolesnika s hipertenzijom, jedna dnevna doza osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, tijekom 24 satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežnog vaskularnog otpora i porastom brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrežni bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Amlodipin nije povezan s nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) u kojem su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV i koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije mortaliteta i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema unatoč činjenici da nije opažena značajna razlika u incidenciji zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj, faktorijskoj studiji na paralelnim skupinama na 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), liječenje svakom od kombiniranih doza Onduarpa rezultiralo je značajno većim sniženjem dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka te višom stopom kontrole u usporedbi s relevantnim monoterapijskim komponentama.

Onduarp je, ovisno o rasponu doza, pokazala sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od -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) i -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka < 90 mmHg bilo je postignuto kod 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% bolesnika, po istom redoslijedu. Vrijednosti su prilagođene prema početnoj vrijednosti i zemlji.

Antihipertenzivni učinak postignut je u većini slučajeva 2 tjedna nakon početka liječenja. U podskupini od 1050 bolesnika s umjerenom do teškom hipertenzijom (DKT ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8% je reagiralo dostatno na monoterapiju, bilo telmisartanom ili amlodipinom. Primijećene prosječne promjene sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka uz kombiniranu terapiju s amlodipinom 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg uz 80 mg/5 mg) bile su usporedive ili veće od onih primijećenih uz amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) te povezane sa značajno nižom učestalošću edema (1,4% uz 40 mg/5 mg; 0,5% uz 80 mg/5 mg; 17,6% uz amlodipin 10 mg).

Automatizirana ambulantna praćenja krvnog tlaka, izvedena u podskupini od 562 bolesnika, potvrdila su kliničke rezultate o dosljednom sniženju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24-satnog razdoblja.

U daljnjoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 5 mg primalo Onduarp (40 mg/5 mg ili 80 mg/5 mg) ili sam amlodipin (5 mg ili 10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, svaka od kombinacija bila je statistički superiorna u odnosu na obje monoterapijske doze amlodipina u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg uz 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg u odnosu na -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg uz amlodipin 5 mg i 10 mg, a postignuta je viša stopa kontrole dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s relevantnim monoterapijama (56,7%, 63,8% uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u odnosu na 42%, 56,7% uz amlodipin 5 mg i 10 mg). Stopa edema bila je značajno niža uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u usporedbi s amlodipinom 10 mg (4,4% u odnosu na 24,9%).

U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg primalo je Onduarp (40 mg/10 mg ili 80 mg/10 mg) ili samo amlodipin (10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, sva kombinirana liječenja bila su statistički značajno superiorna monoterapiji amlodipinom u sniženju dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na -7,4/-6,5 mmHg uz amlodipin 10 mg), te je postignuta viša stopa normalizacije dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s monoterapijom (63,7%, 66,5% uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na 51,1% uz amlodipin 10 mg).

U dvjema podudarnim, otvorenim, dugotrajnim studijama praćenja, provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Onduarpa bio je održavan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da neki bolesnici koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Onduarp 40 mg/10 mg, podizanjem doze na

Onduarp 80 mg/10 mg imaju dodatno sniženje krvnog tlaka.

Ukupna incidencija nuspojava uz Onduarp u kliničkim ispitivanjima je bila niska, samo 12,7% bolesnika koji su liječeni Onduarpom je imalo nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su predviđene sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je konstatno manje edema (periferni edem, generalizirani edem i edem) kod bolesnika koji su primali Onduarp u usporedbi s bolesnicima koji su primali amlodipin 10 mg. U ispitivanju s faktorijalnim dizajnom, stope edema bile su 1,3% uz Onduarp 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 8,8% uz Onduarp 40 mg/10 mg i 80 mg/10 mg, kao i 18,4% uz amlodipin 10 mg. Kod bolesnika kod kojih nije postignuta kontrola amlodipinom 5 mg, stopa edema bila je 4,4% za 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 24,9% za amlodipin 10 mg.

Antihipertenzivni učinak Onduarpa bio je sličan, bez obzira na dob i spol, te je bio sličan kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

Onduarp nije ispitivan niti na jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika sa hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikoj studiji ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitivan na bolesnicima s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata studija Onduarpa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 radi podataka o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Brzina i opseg apsorpcije Onduarpa su ekvivalentni bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je vrlo brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50%. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje u površini pod krivuljom (AUC_{0-00}) telmisartana varira od približno 6% (doza od 40 mg) do približno 19% (doza od 160 mg). 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične, bez obzira je li telmisartan primjenjivan sa ili bez hrane.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorpira s maksimalnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64 i 80%. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je približno 500 l.

Volumen distribucije amlodipina je oko 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se oko 97,5% amlodipina u cirkulaciji veže na proteine plazme kod hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom izvorne tvari na glukuronid. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90%) metabolizira u jetri u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Telmisartan je karakteriziran biekspencijalnom eliminacijskom farmakokinetikom, s terminalnim poluvremenom eliminacije od >20 sati. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), i u manjoj mjeri površina ispod krivulje-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički relevantnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene telmisartan se gotovo isključivo izlučivao fecesom, uglavnom u nepromijenjenom stanju. Kumulativna urinarna ekskrecija je <1% doze. Ukupni plazmatski klirens (Cl_{tot}) je visok (približno 1000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1 500 ml/min).

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 30 do 50 sati uz jednokratno dnevno doziranje. Vrijednosti u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon stalne primjene od 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina se izlučuje putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Ne smatra se da malo smanjenje AUC-a za telmisartan dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Ne postoji linearan odnos između doza i vrijednosti u plazmi. C_{max} i, u manjoj mjeri, AUC se disproporcionalno povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Razlike među spolovima

Primijećene su razlike koncentracija telmisartana u plazmi, tako što su C_{max} i AUC oko 3 odnosno 2 puta veći, kod žena u usporedbi s muškarcima.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega primijećeno je udvostručenje koncentracija telmisartana u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi primijećene su kod bolesnika s insuficijencijom bubrega podvrgnutih dijalizi. Telmisartan se uveliko veže za proteine plazme kod osoba s insuficijencijom bubrega, te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Farmakokinetika amlodipina ne utječe značajno na oštećenje bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije telmisartana ostao je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim porastom u AUC od oko 40-60%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S obzirom da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti za kombinaciju. Ovo je potvrđeno u subkroničnoj (13-tjednoj) toksikološkoj studiji na štakorima, u kojoj su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Pretklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije su prijavljeni u nastavku.

Telmisartan

U pretkliničkim studijama sigurnosti, doze čije izlaganje je usporedivo s dozama unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjene parametre crvenih zrnaca (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i porast kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećene ozljede želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz pretkliničkih studija i uz inhibitore enzima angiotenzin-konvertaze i uz antagoniste angiotenzina II, spriječene su oralnim nadomjescima soli. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Ne postoje dokazi teratogenog učinka, ali studije na životinjama pokazale su potencijalni štetni učinak toksičnih doza telmisartana na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama te nema dokaza kancerogenosti kod štakora i miševa.

Amlodipin

Pretklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude na osnovi konvencionalnih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, primijećen je odgođen porođaj, otežani trudovi i narušeno fetalno preživljenje, kao i preživljenje štenaca pri visokim dozama. Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipin/kg/dan (oko 10 puta više od maksimalnih preporučenih doza za ljude od 10 mg/dan na mg/m² baze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Brilliant blue FCF (E 133)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon K25
škrob, prethodno geliran
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Izvaditi tablete iz blistera tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 28 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. studeni 2011.
Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadržava 337,28 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A3 i logom tvrtke na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba:

Dodatna terapija

Onduarp je indiciran u liječenju odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka amlodipinom.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati Onduarp tablete koje sadrže jednake doze komponenti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Onduarpa je jedna tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je jedna tableta Onduarpa 80 mg/10 mg dnevno. Onduarp je indiciran u dugotrajnom liječenju.

Ne preporučuje se istovremena primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer kod pojedinih bolesnika može doći do povećane bioraspoloživosti koja rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Onduarp 80 mg/5 mg tablete mogu primjenjivati bolesnici kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka s Onduarpom 40 mg/5 mg.

Preporučuje se titracija pojedinačnih doza obje komponente (tj. amlodipina i telmisartana) prije prijelaza na fiksnu kombinaciju. U klinički prikladnim slučajevima, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Bolesnici liječeni s 10 mg amlodipina, koji imaju ograničeno doziranje zbog nuspojava, kao što je edem, mogu se prebaciti na Onduarp 40 mg/5 mg tablete jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

Zamjenska terapija

Bolesnici koji primjenjuju telmisartan i amlodipin iz zasebnih tableta mogu, umjesto toga, uzimati tablete Onduarp koje sadrže jednake doze komponenti u jednoj tableti jedanput dnevno, npr. radi lakšeg uzimanja ili bolje suradljivosti u liječenju.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike. Dostupno je malo podataka za vrlo stare bolesnike.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Ograničena iskustva dostupna su za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Kod takvih bolesnika preporučuje se oprez u primjeni Onduarpa, s obzirom da se niti amlodipin niti telmisartan ne uklanjaju dijalizom (također vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, Onduarp se primjenjuje s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Onduarp je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Onduarpa u primjeni kod djece ispod 18 godina starosti nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Onduarp se može uzimati sa ili bez hrane. Preporučuje se uzimati Onduarp s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1.)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarna opstrukcija i teško oštećenje jetre
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Teška hipotenzija
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje pogodnim drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima

receptora angiotenzina II se mora trenutno prekinuti, i ako je potrebno, nastaviti liječenje prikladnim drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

Telmisartan se uglavnom eliminira putem žuči. Kod bolesnika s bilijarnom opstrukcijom ili insuficijencijom jetre može se očekivati smanjen klirens. Nadalje, kao i uz sve antagoniste kalcija, poluživot amlodipina je produljen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a preporučene doze nisu utvrđene. Stoga je potreban oprez u primjeni Onduarpa kod takvih bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrega i presađivanje bubrega

Kada se Onduarp primjenjuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija i kreatinina. Ne postoji iskustvo u pogledu primjene Onduarpa kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju dijalizom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. snažne diuretske terapije, restrikcije soli u prehrani, proljeva, ili povraćanja. Ovakva stanja moraju biti korigirani prije početka primjene telmisartana. Ako dođe do pojave hipotenzije uz Onduarp, bolesnika staviti u ležeći/supinacijski položaj i, prema potrebi, dati intravensku infuziju obične fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Primjena telmisartana u kombinaciji s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3).

Kao posljedica inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron, prijavljene su hipotenzija, sinkopa, hiperkalemija i promjene bubrežne funkcije (uključujući akutno bubrežno zatajenje) kod osjetljivih pojedinaca, osobito u slučaju kombinacije lijekova koji utječu na taj sustav. Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. dodavanjem telmisartana drugim blokatorima sustava renin-angiotenzin-aldosteron) se stoga ne preporučuje. Preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije u slučaju da se istovremena primjena smatra nužnom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega većinom ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili fundamentalnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje proizvodima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Aortalna i mitralna stenoza zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je osobit oprez kod bolesnika koji pate od aortne ili mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda

Ne postoje podaci koji idu u prilog primjeni Onduarpa u nestabilnoj angini pectoris te tijekom ili u roku 1 mjeseca nakon infarkta miokarda.

Zatajenje srca

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom na bolesnicima sa zatajenjem srca neishemijskog porijekla NYHA grupa III i IV, amlodipin je bio povezan s većim brojem prijava plućnog edema usprkos neznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1).

Dijabetičari koji se liječe inzulinom ili antidijabeticima

U ovoj skupini bolesnika može doći do pojave hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga je kod ovih bolesnika potrebno razmoriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada je indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju. Kod starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, osoba koje se istovremeno liječe drugim lijekovima koji mogu povišiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

Prije razmatranja istovremene primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni rizični faktori za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- Dijabetes melitus, oštećenje bubrega, dob (>70 godina)
- Kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili dodacima koji sadržavaju kalij. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu dovesti do hiperkalijemije su zamjena za soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje bubrežne funkcije, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rhabdomioliza, produljena trauma).

Potrebno je pratiti vrijednosti kalija u serumu u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati Onduarpa.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemičnom kardiopatijom ili ishemičnom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim studijama.

Interakcije koje su česte uz ovu kombinaciju

Ispitivanja interakcija lijekova nisu izvođena.

Što je potrebno imati na umu pri istovremenoj primjeni

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinak snižavanja krvnog tlaka Onduarpa se može povećati istovremenom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi s potencijalnim učinkom snižavanja krvnog tlaka

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati

hipotenzivni učinak svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući Onduarp, npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati uzimanjem alkohola.

Kortikosteroidi (sistemski put primjene)
Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

Interakcije povezane s telmisartanom

Kontraindikacije (vidjeti dio 4.3)

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Kombinacija telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) te se ne preporučuje kod drugih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3, 4.4).

Istovremena primjena se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalija induciran diureticima. Diuretici koji štede kalij, npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid, kalijevi dodaci, ili zamjenske soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Ako je indicirana istovremena primjena zbog prijavljene hipokalijemije, oni se primjenjuju s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istovremene primjene litija s inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan, prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako se primjena kombinacije dokaže potrebnom, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti litija u serumu.

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivan učinak antagonista receptora angiotenzina II. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), koadministracija antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjom deterioracijom bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija primjenjuje s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istovremene terapije i povremeno nakon toga.

Ramipril

U jednom ispitivanju koadministracija telmisartana i ramiprila dovela je do porasta od 2,5 puta u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ove opservacije nije poznat.

Istovremena primjena koja se mora uzeti u obzir

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

CYP3A4 inhibitori

Uz istovremenu primjenu s CYP3A4 inhibitorom, eritromicinom kod mladih osoba te diltiazema kod starijih osoba, koncentracije amlodipina u plazmi povećale su se za 22% i 50%, po istom redoslijedu. Međutim, klinički značaj ovog otkrića je neizvjestan. Ne može se isključiti da snažni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mogu povećati koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Potreban je oprez u primjeni amlodipina istovremeno s CYP3A4 inhibitorima. Međutim, nisu prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati takvim interakcijama.

CYP3A4 induktori

Ne postoje dostupni podaci s obzirom na učinak CYP3A4 induktora na amlodipin. Istovremena primjena CYP3A4 induktora (tj. rifampicin, *Hypericum perforatum*) može dovesti do nižih koncentracija amlodipina u plazmi.

Grejp i sok od grejpa

- Istovremena primjena 240 ml soka od grejpa s jednostrukom oralnom dozom od 10 mg amlodipina na 20 zdravih dobrovoljaca nije pokazala značajan učinak na farmakokinetička svojstva amlodipina.
- Istovremena primjena amlodipina i grejpa ili soka od grejpa se još uvijek ne preporučuje kod bolesnika jer se bioraspoloživost amlodipina u nekim slučajevima može povećati te može rezultirati povećanjem hipotenzivnog učinka.

Istovremena primjena koja se može imati u vidu

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina i simvastatina 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatina. Stoga, doza simvastatina mora biti ograničena na 20 mg dnevno za bolesnike na amlodipinu.

Drugi

Amlodipin se sigurno primjenjuje uz digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, antacidne lijekove (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon), cimetidon, ciklosporin, antibiotike i oralne hipoglikemijske lijekove. Kada su se amlodipin i sildenafil primjenjivali u kombinaciji, svaki lijek je zasebno imao svoj vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni Onduarpa u trudnoći. Nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti na životinjama.

Telmisartan

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Ispitivanja telmisartana na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci o povećanom teratogenom riziku nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici uz ovu skupinu lijekova. Osim ako se produljena terapija antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju prijeći na pogodno alternativno liječenje antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u

trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te ako je potrebno početi s alternativnom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistu receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksikozu (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se moraju pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne ukazuju da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postojati rizik od produljenog porođaja.

Dojenje

Zbog nedostupnih informacija o primjeni telmisartana i/ili amlodipina tijekom dojenja, Onduarp se ne preporučuje, već se preporučuje alternativno liječenje sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u dojenju novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih studija s fiksnom dozom kombinacije niti s individualnim komponentama.

Zasebne studije o reproduktivnoj toksikozu u kombinaciji telmisartana i amlodipina nisu provedene.

U pretkliničkim studijama, nije uočen učinak telmisartana na mušku i žensku plodnost.

Slično tome, nisu prijavljeni učinci amlodipina na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Reverzibilne biokemijske promjene glave spermija koje mogu poremetiti oplodnju su primijećene za blokatore kalcijevih kanala u pretkliničkim i *in vitro* studijama. Nije utvrđen klinički značaj.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Onduarp ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Potrebno je upozoriti bolesnike na mogućnost nuspojava, kao što su sinkopa, somnolencija, omaglica, ili vrtoglavica tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja automobilom ili strojem. Ako bolesnici imaju ove nuspojave, moraju izbjegavati potencijalno rizične radnje kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti

Najčešće nuspojave uključuju omaglicu i periferni edem. Rijetko može doći do pojave teške sinkope (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika).

Sigurnost i podnošljivost Onduarpa su ocjenjivane u pet kontroliranih kliničkih studija na više od 3500 bolesnika, od kojih je preko 2500 primalo telmisartan u kombinaciji s amlodipinom.

Tabelarni prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema nazivima učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih

podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema težini.

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			cistitis
Psihijatrijski poremećaji			depresija, anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	somnolencija, migrena, glavobolja, parestezija	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezija, disgeuzija, tremor
Poremećaji uha i labirinta		vertiglavica	
Poremećaji srca		bradikardija, palpitacije	
Poremećaji krvožilnog sustava		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rumenilo	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj	
Poremećaji probavnog sustava		abdominalna bol, proljev, mučnina	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus	ekcem, eritem, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, grčevi mišića (grčevi u nogama), mialgija	bol u leđima, bol u udovima (bol u nogama)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i poremećaji mjesta primjene	periferni edem	astenija, bol u prsištu, umor, edem	malaksalost
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi

Dodatni podaci o pojedinim komponentama

Prethodno prijavljene nuspojave uz jednu od pojedinih komponenti (telmisartan ili amlodipin) mogu biti potencijalne nuspojave i uz Onduarp, čak iako nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Telmisartan

Infekcije i infestacije

Manje često:

Infekcije gornjih dišnih puteva uključujući faringitis i sinusitis,

	Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis
Rijetko:	Sepsa uključujući fatalan ishod ¹
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često:	Anemija
Rijetko:	Trombocitopenija, eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	Preosjetljivost, anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	Hiperkalijemija
Rijetko:	Hipoglikemija (kod bolesnika s dijabetesom)
Poremećaji oka	
Rijetko:	Poremećaji vida
Poremećaji srca	
Rijetko:	Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često:	Flatulencija
Rijetko:	Problemi sa želucem
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko:	Abnormalna jetrena funkcija, poremećaj jetre ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	Hiperhidroza
Rijetko:	Angioedem (s fatalnim ishodom), medikamentni osip, toksične erupcije na koži, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Rijetko:	Bol tetiva (simptomi slični tendinitisu)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Rijetko:	Bolest slična gripi
Pretrage	
Manje često:	Povišeni kreatinin u krvi
Rijetko:	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi, sniženi hemoglobin

¹: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

²: većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javilo kod Japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike

Amlodipin

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: Leukopenija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: Hiperglikemija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Promjene raspoloženja

Rijetko: Konfuzija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetko: Ekstrapiramidni sindrom

Poremećaji oka

Manje često: Poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: Tinitus

Poremećaji srca

Vrlo rijetko: Infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, fibrilacija atrija

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Vaskulitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: Dispneja, rinitis

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: Promjena učestalosti stolice

Vrlo rijetko: Pankreatitis, gastritis

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: Hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: Alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza

Vrlo rijetko: Angioedem, polimorfni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: Poremećaji mokrenja, polakizurija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: Ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često:

Bolovi

Pretrage

Manje često:

Porast težine, smanjena težina

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da znakovi i simptomi predoziranja odgovaraju prekomjernim farmakološkim učincima. Kao najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom očekuju se hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povišeni kreatinin u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje amlodipinom može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija, uključujući i šok s fatalnim ishodom.

Liječenje

Bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja, i telmisartanom i amlodipinom.

Serumski elektroliti i kreatinin moraju se često pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj s podignutim donjim ekstremitetima, uz brzu nadoknadu volumena i soli.

Potrebno je suportivno liječenje. Intravenski kalcijev glukonat može imati pozitivne učinke u prekidanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09DB04.

Onduarp kombinira dvije antihipertenzivne tvari s komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog tlaka kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: antagonist receptora angiotenzina II, telmisartan i dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, amlodipin.

Kombinacija ovih tvari ima dodatan antihipertenzivni učinak, snižujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaka od komponenti zasebno.

Jednokratna dnevna primjena Onduarpa dovodi do učinkovitog i stalnog sniženja krvnog tlaka tijekom 24-satnog terapijskog raspona doziranja.

Telmisartan

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁).

Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ receptorskom podtipu, zbog čega dolazi do poznatog djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuju nuspojave posredovane bradikininom.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo potpuno inhibira povišenje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Inhibicijski učinak se održava tijekom 24 sata, a može se još uvijek izmjeriti do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv u roku 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak se zadržava konstantno tijekom 24 sata od doziranja, te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze. Ovo je potvrđeno odnosom minimalnih i maksimalnih vrijednosti stalno iznad 80%, a koje su zabilježene nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT). U ovom pregledu podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na puls. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (pokazalo se u kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih koji su liječeni inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze u kliničkim ispitivanjima u kojima se izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska (dotoka) kalcijevih iona dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišiće krvnih žila, čime se smanjuje periferni otpor u krvnim žilama i krvni tlak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na dihidropiridinska i nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na glatke mišićne stanice krvnih žila nego na stanice srčanog mišića.

Kod bolesnika s hipertenzijom, jedna dnevna doza osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, tijekom 24 satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežnog vaskularnog otpora i porastom brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrežni bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Amlodipin nije povezan s nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) u kojem su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV i koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije mortaliteta i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema unatoč činjenici da nije opažena značajna razlika u incidenciji zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj, faktorijalnoj studiji na paralelnim skupinama na 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), liječenje svakom od kombiniranih doza Onduarp rezultiralo je značajno većim sniženjem dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka te višom stopom kontrole u usporedbi s relevantnim monoterapijskim komponentama.

Onduarp je, ovisno o rasponu doza, pokazala sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od -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) i -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka <90 mmHg bilo je postignuto kod 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% bolesnika, po istom redoslijedu. Vrijednosti su prilagođene prema početnoj vrijednosti i zemlji.

Antihipertenzivni učinak postignut je u većini slučajeva 2 tjedna nakon početka liječenja. U podskupini od 1050 bolesnika s umjerenom do teškom hipertenzijom (DKT ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8% je reagiralo dostatno na monoterapiju, bilo telmisartanom ili amlodipinom. Primijećene prosječne promjene sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka uz kombiniranu terapiju s amlodipinom 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg uz 80 mg/5 mg) bile su usporedive ili veće od onih primijećenih uz amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) te povezane sa značajno nižim stopama edema (1,4% uz 40 mg/5 mg; 0,5% uz 80 mg/5 mg; 17,6% uz amlodipin 10 mg).

Automatizirana ambulantna praćenja krvnog tlaka, izvedena u podskupini od 562 bolesnika, potvrdila su kliničke rezultate o dosljednom sniženju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24-satnog razdoblja.

U daljnjoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 5 mg primalo Onduarp (40 mg/5 mg ili 80 mg/5 mg) ili sam amlodipin (5 mg ili 10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, svaka od kombinacija bila je statistički superiorna u odnosu na obje monoterapijske doze amlodipina u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg uz 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg u odnosu na -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg uz amlodipin 5 mg i 10 mg, a postignuta je viša stopa kontrole dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s relevantnim monoterapijama (56,7%, 63,8% uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u odnosu na 42%, 56,7% uz amlodipin 5 mg i 10 mg). Stopa edema bila je značajno niža uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u usporedbi s amlodipinom 10 mg (4,4% u odnosu na 24,9%).

U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg primalo je Onduarp (40 mg/10 mg ili 80 mg/10 mg) ili samo amlodipin (10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, sva kombinirana liječenja bila su statistički značajno superiorna monoterapiji amlodipinom u sniženju dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na -7,4/-6,5 mmHg uz amlodipin 10 mg), te je postignuta viša stopa normalizacije dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s monoterapijom (63,7%, 66,5% uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na 51,1% uz amlodipin 10 mg).

U dvjema podudarnim, otvorenim, dugotrajnim studijama praćenja, provedenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Onduarp bio je održavan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da neki bolesnici koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Onduarp 40 mg/10 mg, podizanjem doze na

Onduarp 80mg/10 mg imaju dodatno sniženje krvnog tlaka.

Ukupna incidencija nuspojava uz Onduarp u kliničkim ispitivanjima je bila niska, samo 12,7% bolesnika koji su liječeni Onduarpom je imalo nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su predviđene sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je konstatno manje edema (periferni edem, generalizirani edem i edem) kod bolesnika koji su primali Onduarp u usporedbi s bolesnicima koji su primali amlodipin 10 mg. U ispitivanju s faktorijalnim dizajnom, stope edema bile su 1,3% uz Onduarp 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 8,8% uz Onduarp 40 mg/10 mg i 80 mg/10 mg, kao i 18,4% uz amlodipin 10 mg. Kod bolesnika kod kojih nije postignuta kontrola amlodipinom 5 mg, stopa edema bila je 4,4% za 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 24,9% za amlodipin 10 mg.

Antihipertenzivni učinak Onduarpa bio je sličan, bez obzira na dob i spol, te je bio sličan kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

Onduarp nije ispitivan niti na jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika sa hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikoj studiji ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitivan na bolesnicima s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata studija Onduarpa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 radi podataka o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Brzina i opseg apsorpcije Onduarpa su ekvivalentni bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je vrlo brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50%. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje u površini pod krivuljom (AUC_{0-00}) telmisartana varira od približno 6% (doza od 40 mg) do približno 19% (doza od 160 mg). 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične, bez obzira je li telmisartan primjenjivan sa ili bez hrane.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorpira s maksimalnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64 i 80%. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je približno 500 l.

Volumen distribucije amlodipina je oko 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se oko 97,5% amlodipina u cirkulaciji veže na proteine plazme kod hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom izvorne tvari na glukuronid. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90%) metabolizira u jetri u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Telmisartan je karakteriziran biekspencijalnom eliminacijskom farmakokinetikom, s terminalnim poluvremenom eliminacije od >20 sati. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), i u manjoj mjeri površina ispod krivulje-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički relevantnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene telmisartan se gotovo isključivo izlučivao fecesom, uglavnom u nepromijenjenom stanju. Kumulativna urinarna ekskrecija je <1% doze. Ukupni plazmatski klirens (Cl_{tot}) je visok (približno 1000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1 500 ml/min).

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 30 do 50 sati uz jednokratno dnevno doziranje. Vrijednosti u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon stalne primjene od 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina se izlučuje putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Ne smatra se da malo smanjenje AUC-a za telmisartan dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Ne postoji linearan odnos između doza i vrijednosti u plazmi. C_{max} i, u manjoj mjeri, AUC se disproporcionalno povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Razlike među spolovima

Primijećene su razlike koncentracija telmisartana u plazmi, tako što su C_{max} i AUC oko 3 odnosno 2 puta veći, kod žena u usporedbi s muškarcima.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega primijećeno je udvostručenje koncentracija telmisartana u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi primijećene su kod bolesnika s insuficijencijom bubrega podvrgnutih dijalizi. Telmisartan se uveliko veže za proteine plazme kod osoba s insuficijencijom bubrega, te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Farmakokinetika amlodipina ne utječe značajno na oštećenje bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti telmisartana do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije telmisartana ostao je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim porastom u AUC od oko 40-60%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S obzirom da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti za kombinaciju. Ovo je potvrđeno u subkroničnoj (13-tjednoj) toksikološkoj studiji na štakorima, u kojoj su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Pretklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije su prijavljeni u nastavku.

Telmisartan

U pretkliničkim studijama sigurnosti, doze čije izlaganje je usporedivo s dozama unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjene parametre crvenih zrnaca (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i porast kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećene ozljede želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz pretkliničkih studija i uz inhibitore enzima angiotenzin-konvertaze i uz antagoniste angiotenzina II, spriječene su oralnim nadomjescima soli. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Ne postoje dokazi teratogenog učinka, ali studije na životinjama pokazale su potencijalni štetni učinak toksičnih doza telmisartana na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama te nema dokaza kancerogenosti kod štakora i miševa.

Amlodipin

Pretklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude na osnovi konvencionalnih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, primijećen je odgođen porođaj, otežani trudovi i narušeno fetalno preživljenje, kao i preživljenje štenaca pri visokim dozama. Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipin/kg/dan (oko 10 puta više od maksimalnih preporučenih doza za ljude od 10 mg/dan na mg/m² baze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Brilliant blue FCF (E 133)

željezov oksid, crni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

magnezijev stearat

kukuruzni škrob

meglumin

celuloza, mikrokristalična

povidon K25

škrob, prethodno geliran

natrijev hidroksid

sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Izvaditi tablete iz blistera tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 28 tableta ili aluminij/aluminij perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži višestruka pakovanja koja sadrže 360 (4 pakovanja od 90 x 1) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 7. listopada 2010.

Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadržava 337,28 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Dvoslojna plavo-bijela tableta ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A4 i logom tvrtke na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba:

Dodatna terapija

Onduarp je indicirana u liječenju odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka amlodipinom.

Zamjenska terapija

Odrasli bolesnici koji primaju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete mogu, umjesto toga, uzimati Onduarp tablete koje sadrže jednake doze komponenti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Onduarpa je jedna tableta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je jedna tableta Onduarpa 80 mg/10 mg dnevno. Onduarp je indiciran u dugotrajnom liječenju.

Ne preporučuje se istovremena primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer kod pojedinih bolesnika može doći do povećane bioraspoloživosti koja rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

Dodatna terapija

Onduarp 80 mg/10 mg tablete mogu primjenjivati bolesnici kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka s Onduarpom 40 mg/10 mg.

Preporučuje se titracija pojedinačnih doza obje komponente (tj. amlodipina i telmisartana) prije prijelaza na fiksnu kombinaciju. U klinički prikladnim slučajevima, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Bolesnici liječeni s 10 mg amlodipina, koji imaju ograničeno doziranje zbog nuspojava, kao što je edem, mogu se prebaciti na Onduarp 40 mg/5 mg tablete jedanput dnevno, snižavajući dozu amlodipina bez smanjenja ukupnog očekivanog antihipertenzivnog učinka.

Zamjenska terapija

Bolesnici koji primjenjuju telmisartan i amlodipin iz zasebnih tableta mogu, umjesto toga, uzimati tablete Onduarp koje sadrže jednake doze komponenti u jednoj tableti jedanput dnevno, npr. radi lakšeg uzimanja ili bolje suradljivosti u liječenju.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike. Dostupno je malo podataka za vrlo stare bolesnike.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Ograničena iskustva dostupna su za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Kod takvih bolesnika preporučuje se oprez u primjeni Onduarpa, s obzirom da se niti amlodipin niti telmisartan ne uklanjaju dijalizom (također vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, Onduarp se primjenjuje s oprezom. Doza telmisartana ne smije prelaziti 40 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.4).

Onduarp je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Onduarpa u primjeni kod djece ispod 18 godina starosti nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Onduarp se može uzimati sa ili bez hrane. Preporučuje se uzimati Onduarp s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1.)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarna opstrukcija i teško oštećenje jetre
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Teška hipotenzija
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se produljeno liječenje antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju nastaviti liječenje pogodnim drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima

receptora angiotenzina II se mora trenutno prekinuti, i ako je potrebno, nastaviti liječenje prikladnim drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

Telmisartan se uglavnom eliminira putem žuči. Kod bolesnika s bilijarnom opstrukcijom ili insuficijencijom jetre može se očekivati smanjen klirens. Nadalje, kao i uz sve antagoniste kalcija, poluživot amlodipina je produljen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, a preporučene doze nisu utvrđene. Stoga je potreban oprez u primjeni Onduarpa kod takvih bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje bubrega i presađivanje bubrega

Kada se Onduarp primjenjuje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje serumskih vrijednosti kalija i kreatinina. Ne postoji iskustvo u pogledu primjene Onduarpa kod bolesnika s nedavno presađenim bubregom. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju dijalizom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti kod bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija, zbog npr. snažne diuretske terapije, restrikcije soli u prehrani, proljeva, ili povraćanja. Ovakva stanja moraju biti korigirani prije početka primjene telmisartana. Ako dođe do pojave hipotenzije uz Onduarp, bolesnika staviti u ležeći/supinacijski položaj i, prema potrebi, dati intravensku infuziju obične fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Primjena telmisartana u kombinaciji s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dio 4.3).

Kao posljedica inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron, prijavljene su hipotenzija, sinkopa, hiperkalemija i promjene bubrežne funkcije (uključujući akutno bubrežno zatajenje) kod osjetljivih pojedinaca, osobito u slučaju kombinacije lijekova koji utječu na taj sustav. Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. dodavanjem telmisartana drugim blokatorima sustava renin-angiotenzin-aldosteron) se stoga ne preporučuje. Preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije u slučaju da se istovremena primjena smatra nužnom.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega većinom ovise o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili fundamentalnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje proizvodima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom, ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Aortalna i mitralna stenoza zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je osobit oprez kod bolesnika koji pate od aortne ili mitralne stenoze, ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda

Ne postoje podaci koji idu u prilog primjeni Onduarpa u nestabilnoj angini pectoris te tijekom ili u roku 1 mjeseca nakon infarkta miokarda.

Zatajenje srca

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom na bolesnicima sa zatajenjem srca neishemijskog porijekla NYHA grupa III i IV, amlodipin je bio povezan s većim brojem prijava plućnog edema usprkos neznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1).

Dijabetičari koji se liječe inzulinom ili antidijabeticima

U ovoj skupini bolesnika može doći do pojave hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga je kod ovih bolesnika potrebno razmoriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada je indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju. Kod starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, osoba koje se istovremeno liječe drugim lijekovima koji mogu povišiti vrijednosti kalija, i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

Prije razmatranja istovremene primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni rizični faktori za hiperkalijemiju koje je potrebno razmotriti su:

- Dijabetes melitus, oštećenje bubrega, dob (>70 godina)
- Kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili dodacima koji sadržavaju kalij. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu dovesti do hiperkalijemije su zamjena za soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje bubrežne funkcije, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Potrebno je pratiti vrijednosti kalija u serumu u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati Onduarp.

Ostalo

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, prekomjerno sniženje krvnog tlaka kod bolesnika s ishemičnom kardiopatijom ili ishemičnom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između dviju komponenti ove fiksne kombinacije u kliničkim studijama.

Interakcije koje su česte uz ovu kombinaciju

Ispitivanja interakcija lijekova nisu izvođena.

Što je potrebno imati na umu pri istovremenoj primjeni

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinak snižavanja krvnog tlaka Onduarpa se može povećati istovremenom primjenom drugih antihipertenzivnih lijekova.

Lijekovi s potencijalnim učinkom snižavanja krvnog tlaka

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati

hipotenzivni učinak svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući Onduarp, npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati uzimanjem alkohola.

Kortikosteroidi (sistemski put primjene)
Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

Interakcije povezane s telmisartanom

Kontraindikacije (vidjeti dio 4.3)

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Kombinacija telmisartana s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) te se ne preporučuje kod drugih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3, 4.4).

Istovremena primjena se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, smanjuju gubitak kalija induciran diureticima. Diuretici koji štede kalij, npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid, kalijevi dodaci, ili zamjenske soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Ako je indicirana istovremena primjena zbog prijavljene hipokalijemije, oni se primjenjuju s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istovremene primjene litija s inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze i s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan, prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako se primjena kombinacije dokaže potrebnom, preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti litija u serumu.

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivan učinak antagonista receptora angiotenzina II. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), koadministracija antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjom deterioracijom bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija primjenjuje s oprezom, osobito kod starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati, treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istovremene terapije i povremeno nakon toga.

Ramipril

U jednom ispitivanju koadministracija telmisartana i ramiprila dovela je do porasta od 2,5 puta u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ove opservacije nije poznat.

Istovremena primjena koja se mora uzeti u obzir

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja, potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

CYP3A4 inhibitori

Uz istovremenu primjenu s CYP3A4 inhibitorom, eritromicinom kod mladih osoba te diltiazema kod starijih osoba, koncentracije amlodipina u plazmi povećale su se za 22% i 50%, po istom redoslijedu. Međutim, klinički značaj ovog otkrića je neizvjestan. Ne može se isključiti da snažni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) mogu povećati koncentracije amlodipina u plazmi u većoj mjeri nego diltiazem. Potreban je oprez u primjeni amlodipina istovremeno s CYP3A4 inhibitorima. Međutim, nisu prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati takvim interakcijama.

CYP3A4 induktori

Ne postoje dostupni podaci s obzirom na učinak CYP3A4 induktora na amlodipin. Istovremena primjena CYP3A4 induktora (tj. rifampicin, *Hypericum perforatum*) može dovesti do nižih koncentracija amlodipina u plazmi.

Grejp i sok od grejpa

Istovremena primjena 240 ml soka od grejpa s jednostrukom oralnom dozom od 10 mg amlodipina na 20 zdravih dobrovoljaca nije pokazala značajan učinak na farmakokinetička svojstva amlodipina. Istovremena primjena amlodipina i grejpa ili soka od grejpa se još uvijek ne preporučuje kod bolesnika jer se bioraspoloživost amlodipina u nekim slučajevima može povećati te može rezultirati povećanjem hipotenzivnog učinka.

Istovremena primjena koja se može imati u vidu

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza amlodipina i simvastatina 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu do 77 % u usporedbi s monoterapijom simvastatina. Stoga, doza simvastatina mora biti ograničena na 20 mg dnevno za bolesnike na amlodipinu.

Drugi

Amlodipin se sigurno primjenjuje uz digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, antacidne lijekove (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon), cimetidon, ciklosporin, antibiotike i oralne hipoglikemijske lijekove. Kada su se amlodipin i sildenafil primjenjivali u kombinaciji, svaki lijek je zasebno imao svoj vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni Onduarpa u trudnoći. Nisu provedene studije reproduktivne toksičnosti na životinjama.

Telmisartan

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ispitivanja telmisartana na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki podaci o povećanom teratogenom riziku nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku nakon izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici uz ovu skupinu lijekova. Osim ako se produljena terapija antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju prijeći na pogodno alternativno liječenje antihipertenzivima sa sigurnim profilom primjene u

trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti, te ako je potrebno početi s alternativnom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistu receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko dođe do izlaganja antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se moraju pažljivo promatrati radi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne ukazuju da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postojati rizik od produljenog porođaja.

Dojenje

Zbog nedostupnih informacija o primjeni telmisartana i/ili amlodipina tijekom dojenja, Onduarp se ne preporučuje, već se preporučuje alternativno liječenje sa sigurnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito u dojenju novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih studija s fiksnom dozom kombinacije niti s individualnim komponentama.

Zasebne studije o reproduktivnoj toksičnosti u kombinaciji telmisartana i amlodipina nisu provedene.

U pretkliničkim studijama, nije uočen učinak telmisartana na mušku i žensku plodnost.

Slično tome, nisu prijavljeni učinci amlodopina na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Reverzibilne biokemijske promjene glave spermija koje mogu poremetiti oplodnju su primijećene za blokatore kalcijevih kanala u pretkliničkim i *in vitro* studijama. Nije utvrđen klinički značaj.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Onduarp ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Potrebno je upozoriti bolesnike na mogućnost nuspojava, kao što su sinkopa, somnolencija, omaglica, ili vrtoglavica tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja automobilom ili strojem. Ako bolesnici imaju ove nuspojave, moraju izbjegavati potencijalno rizične radnje kao što su upravljanje vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Pregled profila sigurnosti

Najčešće nuspojave uključuju omaglicu i periferni edem. Rijetko može doći do pojave teške sinkope (manje od 1 slučaja na 1000 bolesnika).

Sigurnost i podnošljivost Onduarpa su ocjenjivane u pet kontroliranih kliničkih studija na više od 3500 bolesnika, od kojih je preko 2500 primalo telmisartan u kombinaciji s amlodipinom.

Tabelarni prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema nazivima učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema težini.

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			cistitis
Psihijatrijski poremećaji			depresija, anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	somnolencija, migrena, glavobolja, parestezija	sinkopa, periferna neuropatija, hipoestezija, disgeuzija, tremor
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica	
Poremećaji srca		bradikardija, palpitacije	
Poremećaji krvožilnog sustava		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rumenilo	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj	
Poremećaji probavnog sustava		abdominalna bol, proljev, mučnina	povraćanje, hipertrofija desni, dispepsija, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus	ekcem, eritem, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgiya, grčevi mišića (grčevi u nogama), mialgija	bol u leđima, bol u udovima (bol u nogama)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i poremećaji mjesta primjene	periferni edem	astenija, bol u prsištu, umor, edem	malaksalost
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi

Dodatni podaci o pojedinim komponentama

Prethodno prijavljene nuspojave uz jednu od pojedinih komponenti (telmisartan ili amlodipin) mogu biti potencijalne nuspojave i uz Onduarp, čak iako nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Telmisartan

Infekcije i infestacije

Manje često:

Infekcije gornjih dišnih puteva uključujući faringitis i sinusitis,
Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis

Rijetko:	Sepsa uključujući fatalan ishod ¹
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često:	Anemija
Rijetko:	Trombocitopenija, eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	Preosjetljivost, anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	Hiperkalijemija
Rijetko:	Hipoglikemija (kod bolesnika s dijabetesom)
Poremećaji oka	
Rijetko:	Poremećaji vida
Poremećaji srca	
Rijetko:	Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često:	Flatulencija
Rijetko:	Problemi sa želucem
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko:	Abnormalna jetrena funkcija, poremećaj jetre ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	Hiperhidroza
Rijetko:	Angioedem (s fatalnim ishodom), medikamentni osip, toksične erupcije na koži, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Rijetko:	Bol tetiva (simptomi slični tendinitisu)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Rijetko:	Bolest slična gripi
Pretrage	
Manje često:	Povišeni kreatinin u krvi
Rijetko:	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi, sniženi haemoglobin

¹: događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom

²: većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije/poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javilo kod Japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike

Amlodipin

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko:

Leukopenija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko:

Preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko:

Hiperglikemija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često:

Promjene raspoloženja

Rijetko:

Konfuzija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetko:

Ekstrapiramidni sindrom

Poremećaji oka

Manje često:

Poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta

Manje često:

Tinitus

Poremećaji srca

Vrlo rijetko:

Infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija, fibrilacija atrijska

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko

Vaskulitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često:

Dispneja, rinitis

Poremećaji probavnog sustava

Manje često:

Promjena učestalosti stolice

Vrlo rijetko:

Pankreatitis, gastritis

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko:

Hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom uvijek uz kolestazu)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često:

Alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza

Vrlo rijetko:

Angioedem, polimorfni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često:

Poremećaji mokrenja, polakizurija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često:

Ginekomastija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često:

Bolovi

Pretrage

Manje često:

Porast težine, smanjena težina

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da znakovi i simptomi predoziranja odgovaraju prekomjernim farmakološkim učincima. Kao najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom očekuju se hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni bradikardija, omaglica, povišeni kreatinin u serumu i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje amlodipinom može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i vjerojatno produljena sistemska hipotenzija, uključujući i šok s fatalnim ishodom.

Liječenje

Bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja, i telmisartanom i amlodipinom.

Serumski elektroliti i kreatinin moraju se često pratiti. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj s podignutim donjim ekstremitetima, uz brzu nadoknadu volumena i soli.

Potrebno je suportivno liječenje. Intravenski kalcijev glukonat može imati pozitivne učinke u prekidanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala; ATK oznaka: C09DB04.

Onduarp kombinira dvije antihipertenzivne tvari s komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog tlaka kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: antagonist receptora angiotenzina II, telmisartan i dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, amlodipin.

Kombinacija ovih tvari ima dodatan antihipertenzivni učinak, snižujući krvni tlak u većoj mjeri nego svaka od komponenti zasebno.

Jednokratna dnevna primjena Onduarpa dovodi do učinkovitog i stalnog sniženja krvnog tlaka tijekom 24-satnog terapijskog raspona doziranja.

Telmisartan

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tipa AT₁).

Telmisartan istiskuje angiotenzin II s vrlo visokim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT₁ receptorskom podtipu, zbog čega dolazi do poznatog djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptoru. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, a niti učinak njihove moguće pretjerane stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara

angiotenzin (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuju nuspojave posredovane bradikininom.

Kod ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo potpuno inhibira povišenje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Inhibicijski učinak se održava tijekom 24 sata, a može se još uvijek izmjeriti do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv u roku 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja te se održava tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Prema ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka, antihipertenzivni učinak se zadržava konstantno tijekom 24 sata od doziranja, te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze. Ovo je potvrđeno odnosom minimalnih i maksimalnih vrijednosti stalno iznad 80%, a koje su zabilježene nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očigledan trend odnosa doze s vremenom potrebnim za oporavak početne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT). U ovom pregledu podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) nisu dosljedni.

Kod bolesnika s hipertenzijom, telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na puls. Utjecaj diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na njegov hipotenzivni učinak još nije definiran. Antihipertenzivni učinak telmisartana usporediv je s antihipertenzivnim učinkom drugih skupina antihipertenziva (pokazalo se u kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih koji su liječeni inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze u kliničkim ispitivanjima u kojima se izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska (dotoka) kalcijevih iona dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišiće krvnih žila, čime se smanjuje periferni otpor u krvnim žilama i krvni tlak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže na dihidropiridinska i nedihidropiridinska vezna mjesta. Amlodipin je relativno selektivan za krvne žile, s većim učinkom na glatke mišićne stanice krvnih žila nego na stanice srčanog mišića.

Kod bolesnika s hipertenzijom, jedna dnevna doza osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, tijekom 24 satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežnog vaskularnog otpora i porastom brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrežni bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Amlodipin nije povezan s nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) u kojem su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajanjem NYHA klase III-IV i koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin ne dovodi do povećanog rizika od smrtnosti ili kombinacije mortaliteta i pobola u bolesnika sa zatajanjem srca.

U dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) amlodipina kod bolesnika sa zatajanjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj skupini amlodipin je bio povezan s povećanim brojem slučajeva plućnog edema unatoč činjenici da nije opažena značajna razlika u incidenciji zatajenja srca u usporedbi s placebo.

Telmisartan/Amlodipin

U 8-tjednoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebo kontroliranoj, faktorijskoj studiji na paralelnim skupinama na 1461 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom (prosječni dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju ≥ 95 i ≤ 119 mmHg), liječenje svakom od kombiniranih doza Onduarp rezultiralo je značajno većim sniženjem dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka te višom stopom kontrole u usporedbi s relevantnim monoterapijskim komponentama.

Onduarp je, ovisno o rasponu doza, pokazala sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od -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) i -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka <90 mmHg bilo je postignuto kod 71,6%, 74,8%, 82,1%, 85,3% bolesnika, po istom redoslijedu. Vrijednosti su prilagođene prema početnoj vrijednosti i zemlji.

Antihipertenzivni učinak postignut je u većini slučajeva 2 tjedna nakon početka liječenja. U podskupini od 1050 bolesnika s umjerenom do teškom hipertenzijom (DKT ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8% je reagiralo dostatno na monoterapiju, bilo telmisartanom ili amlodipinom. Primijećene prosječne promjene sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka uz kombiniranu terapiju s amlodipinom 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg uz 80 mg/5 mg) bile su usporedive ili veće od onih primijećenih uz amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) te povezane sa značajno nižom učestalošću edema (1,4% uz 40 mg/5 mg; 0,5% uz 80 mg/5 mg; 17,6% uz amlodipin 10 mg).

Automatizirana ambulantna praćenja krvnog tlaka, izvedena u podskupini od 562 bolesnika, potvrdila su kliničke rezultate o dosljednom sniženju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24-satnog razdoblja.

U daljnjoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno je 1097 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 5 mg primalo Onduarp (40 mg/5 mg ili 80 mg/5 mg) ili sam amlodipin (5 mg ili 10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, svaka od kombinacija bila je statistički superiorna u odnosu na obje monoterapijske doze amlodipina u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg uz 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg u odnosu na -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg uz amlodipin 5 mg i 10 mg, a postignuta je viša stopa kontrole dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s relevantnim monoterapijama (56,7%, 63,8% uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u odnosu na 42%, 56,7% uz amlodipin 5 mg i 10 mg). Stopa edema bila je značajno niža uz 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg u usporedbi s amlodipinom 10 mg (4,4% u odnosu na 24,9%).

U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji na paralelnim skupinama, ukupno 947 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg primalo je Onduarp (40 mg/10 mg ili 80 mg/10 mg) ili samo amlodipin (10 mg). Nakon 8 tjedana liječenja, sva kombinirana liječenja bila su statistički značajno superiorna monoterapiji amlodipinom u sniženju dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na -7,4/-6,5 mmHg uz amlodipin 10 mg), te je postignuta viša stopa normalizacije dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s monoterapijom (63,7%, 66,5% uz 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg u odnosu na 51,1% uz amlodipin 10 mg).

U dvjema podudarnim, otvorenim, dugotrajnim studijama praćenja, provođenim tijekom daljnjih 6 mjeseci, učinak Onduarpa bio je održavan tijekom razdoblja ispitivanja. Nadalje, pokazano je da neki bolesnici koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani uz Onduarp 40 mg/10 mg, podizanjem doze na Onduarp 80mg/10 mg imaju dodatno sniženje krvnog tlaka.

Ukupna incidencija nuspojava uz Onduarp u kliničkim ispitivanjima je bila niska, samo 12,7% bolesnika koji su liječeni Onduarpom je imalo nuspojave. Najčešće nuspojave bile su periferni edem i omaglica, vidjeti također dio 4.8. Prijavljene nuspojave odgovarale su onima koje su predviđene sigurnosnim profilima komponenata telmisartana i amlodipina. Nisu primijećene nove ili teže nuspojave. Bilo je konstatno manje edema (periferni edem, generalizirani edem i edem) kod bolesnika koji su primali Onduarp u usporedbi s bolesnicima koji su primali amlodipin 10 mg. U ispitivanju s faktorijskim dizajnom, stope edema bile su 1,3% uz Onduarp 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 8,8% uz Onduarp 40 mg/10 mg i 80 mg/10 mg, kao i 18,4% uz amlodipin 10 mg. Kod bolesnika kod kojih nije postignuta kontrola amlodipinom 5 mg, stopa edema bila je 4,4% za 40 mg/5 mg i 80 mg/5 mg, te 24,9% za amlodipin 10 mg.

Antihipertenzivni učinak Onduarpa bio je sličan, bez obzira na dob i spol, te je bio sličan kod bolesnika sa i bez dijabetesa.

Onduarp nije ispitivan niti na jednoj drugoj skupini bolesnika osim bolesnika sa hipertenzijom. Telmisartan je ispitivan u velikoj studiji ishoda na 25 620 ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom (ONTARGET). Amlodipin je ispitivan na bolesnicima s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata studija Onduarpa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 radi podataka o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Brzina i opseg apsorpcije Onduarpa su ekvivalentni bioraspoloživosti telmisartana i amlodipina kada se primjenjuju zasebno.

Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je vrlo brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50%. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje u površini pod krivuljom (AUC_{0-00}) telmisartana varira od približno 6% (doza od 40 mg) do približno 19% (doza od 160 mg). 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične, bez obzira je li telmisartan primjenjivan sa ili bez hrane.

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s maksimalnim vrijednostima u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je procijenjena na između 64 i 80%. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Telmisartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je približno 500 l.

Volumen distribucije amlodipina je oko 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se oko 97,5% amlodipina u cirkulaciji veže na proteine plazme kod hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom izvorne tvari na glukuronid. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90%) metabolizira u jetri u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Telmisartan je karakteriziran biekspencijalnom eliminacijskom farmakokinetikom, s terminalnim poluvremenom eliminacije od >20 sati. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}), i u manjoj mjeri površina ispod krivulje-vrijeme (AUC) povećavaju se disproporcionalno s dozom. Ne postoje dokazi klinički relevantnog nakupljanja telmisartana uzetog u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više kod žena nego kod muškaraca, bez relevantnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene telmisartan se gotovo isključivo izlučivao fecesom, uglavnom u nepromijenjenom stanju. Kumulativna urinarna ekskrecija je <1% doze. Ukupni plazmatski klirens (Cl_{tot}) je visok (približno 1000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1 500 ml/min).

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 30 do 50 sati uz jednokratno dnevno doziranje. Vrijednosti u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon stalne primjene od 7-8 dana. Deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina se izlučuje putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Ne smatra se da malo smanjenje AUC-a za telmisartan dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Ne postoji linearan odnos između doza i vrijednosti u plazmi. C_{max} i, u manjoj mjeri, AUC se disproporcionalno povećavaju pri dozama iznad 40 mg.

Amlodipin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju.

Razlike među spolovima

Primijećene su razlike koncentracija telmisartana u plazmi, tako što su C_{max} i AUC oko 3 odnosno 2 puta veći, kod žena u usporedbi s muškarcima.

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između mlađih i starijih bolesnika.

Vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina što uzrokuje povećanje AUC-a i poluvremena eliminacije.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega primijećeno je udvostručenje koncentracija telmisartana u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi primijećene su kod bolesnika s insuficijencijom bubrega podvrgnutih dijalizi. Telmisartan se uveliko veže za proteine plazme kod osoba s insuficijencijom bubrega, te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije nije promijenjen kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Farmakokinetika amlodipina ne utječe značajno na oštećenje bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspodjelivosti telmisartana do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije telmisartana ostao je

nepromijenjen kod bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, s rezultirajućim porastom u AUC od oko 40-60%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S obzirom da se neklinički profili toksičnosti telmisartana i amlodipina ne preklapaju, nije se očekivalo pogoršanje toksičnosti za kombinaciju. Ovo je potvrđeno u subkroničnoj (13-tjednoj) toksikološkoj studiji na štakorima, u kojoj su bile ispitivane razine doza od 3,2/0,8, 10/2,5 i 40/10 mg/kg telmisartana i amlodipina.

Pretklinički podaci dostupni za komponente ove fiksne kombinacije su prijavljeni u nastavku.

Telmisartan

U pretkliničkim studijama sigurnosti, doze čije izlaganje je usporedivo s dozama unutar kliničkog terapijskog raspona izazvale su smanjene parametre crvenih zrnaca (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i promjene u renalnoj hemodinamici (povišeni dušik iz ureje i kreatinin u krvi), kao i porast kalija u serumu kod normotenzivnih životinja. Kod pasa su primijećene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Također su primijećene ozljede želučane sluznice (erozija, ulkusi, ili upala) kod štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz pretkliničkih studija i uz inhibitore enzima angiotenzin-konvertaze i uz antagoniste angiotenzina II, spriječene su oralnim nadomjescima soli. Kod obje vrste zabilježene su povišena aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Ove promjene, koje su također učinak skupine svih inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze i drugih antagonista receptora angiotenzina II, nisu klinički značajne.

Ne postoje dokazi teratogenog učinka, ali studije na životinjama pokazale su potencijalni štetni učinak toksičnih doza telmisartana na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su manja tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama te nema dokaza kancerogenosti kod štakora i miševa.

Amlodipin

Pretklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude na osnovi konvencionalnih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U studijama reproduktivne toksičnosti na štakorima, primijećen je odgođen porođaj, otežani trudovi i narušeno fetalno preživljenje, kao i preživljenje štenaca pri visokim dozama. Nije bilo učinka na plodnost štakora oralno liječenih amlodipinmaleatom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg amlodipin/kg/dan (oko 10 puta više od maksimalnih preporučenih doza za ljude od 10 mg/dan na mg/m² baze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Brilliant blue FCF (E 133)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
meglumin
celuloza, mikrokristalična
povidon K25
škrob, prethodno geliran
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Izvaditi tablete iz blistera tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži 28 tableta ili aluminij/aluminij perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koja sadrži višestruka pakovanja koja sadrže 360 (4 pakovanja od 90 x 1) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

EU/1/11/729/006 (36 (4 x 90 x 1) tableta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. studeni 2011.

Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE
GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O ILJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**KUTIJA – 40 mg/5 mg****1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Onduarp 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitati Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Onduarp 40 mg/5 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SA 7 TABLETA – 40 mg/5 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**KUTIJA – 40 mg/10 mg****1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Onduarp 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitati Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Onduarp 40 mg/10 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SA 7 TABLETA – 40 mg/10 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**KUTIJA – 80 mg/5 mg****1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitati Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Onduarp 80 mg/5 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKOVANJA OD 360 (4 PAKOVANJA S 90 x 1 TABLETOM) – BEZ PLAVOG OKVIRA – 80 mg/5 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitati Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sastavni dio višestrukog pakovanja s 4 pakovanja, od kojih svako sadrži 90 x 1 tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Onduarp 80 mg/5 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

VANJSKA NALJEPNICA NA VIŠESTRUKOM PAKOVANJU OD 360 (4 PAKOVANJA S 90 x 1 TABLETOM) – UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR – 80 mg/5 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitati Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakovanje s 4 pakovanja, od kojih svako sadrži 90 x 1 tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE Lijeka

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Onduarp 80 mg/5 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SA 7 TABLETA – 80 mg/5 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE OD 10 TABLETA – 80 mg/5 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**KUTIJA – 80 mg/10 mg****1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitati Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Onduarp 80 mg/10 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKOVANJA OD 360 (4 PAKOVANJA S 90 x 1 TABLETOM) – BEZ PLAVOG OKVIRA – 80 mg/10 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitati Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sastavni dio višestrukog pakovanja s 4 pakovanja, od kojih svako sadrži 90 x 1 tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Onduarp 80 mg/10 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

VANJSKA NALJEPNICA NA VIŠESTRUKOM PAKOVANJU OD 360 (4 PAKOVANJA S 90 x 1 TABLETOM) – UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR – 80 mg/10 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Pročitati Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakovanje s 4 pakovanja, od kojih svako sadrži 90 x 1 tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Onduarp 80 mg/10 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SA 7 TABLETA – 80 mg/10 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE SA 10 TABLETA – 80 mg/10 mg

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O ILJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Onduarp 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Onduarp i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Onduarp
3. Kako uzimati Onduarp
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Onduarp
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Onduarp i za što se koristi

Onduarp tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se nazivaju telmisartan i amlodipin. Obje ove tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka:

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti receptora angiotenzina II“. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i uzrokuje sužavanje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Telmisartan djeluje blokadom učinka angiotenzina II.
- Amlodipin pripada skupini lijekova koji se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin blokira ulazak kalcija u stijenke krvnih žila, što zaustavlja stezanje krvnih žila. To znači da obje ove djelatne tvari djeluju zajedno kako bi pomogle zaustaviti stezanje Vaših krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Onduarp se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka

- kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije adekvatno reguliran amlodipinom.
- kod odraslih bolesnika koji već primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete, a koji žele, radi lakšeg uzimanja, umjesto toga, uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitim organima i time povećavati rizik od teških događaja kao što su srčani udar, zatajenja srca ili bubrega, moždani udar ili sljepoća. Obično se simptomi visokog krvnog tlaka ne pojavljuju prije nego što dođe do oštećenja. Stoga je redovno mjerenje krvnog tlaka važno kako bismo znali je li u granicama normale.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Onduarp

Ne uzimajte Onduarp

- ako ste alergični na telmisartan ili amlodipin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na druge lijekove tipa dihidropiridina (jedan tip blokatora kalcijevih kanala).
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca (Također treba izbjegavati Onduarp u ranoj trudnoći - pogledajte odlomak „Budite posebno oprezni” i „Trudnoća“).
- ako imate teških problema s jetrom ili opstrukciju žuči (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura).

- ako patite od izrazito niskog krvnog tlaka (uključujući šok).
- ako patite od slabog minutnog volumena srca zbog teškog problema sa srcem.
- ako imate dijabetes melitus ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se Rasilezom.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka primjene Onduarpa.

Budite posebno oprezni

Molimo, obavijestite liječnika ako imate ili ste imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplatacija bubrega.
- Suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenozu bubrežne arterije).
- Bolest jetre.
- Problemi sa srcem.
- Povišene vrijednosti aldosterona (što dovodi do zadržavanja vode i soli u tijelu uz poremećenu ravnotežu raznih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), vjerojatno uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili gubitka soli zbog terapije diureticima (»tablete za izmokravanje«), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja.
- Povišene vrijednosti kalija u krvi.
- Dijabetes.
- Suženje aorte (stenozu aorte).
- Bol u prsima povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pektoris).
- Srčani udar u roku posljednjih četiri tjedna.

Posavjetujte se s liječnikom prije nego počnete uzimati Onduarp:

- ako uzimate Rasilez, lijek koji se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka,
- ako uzimate digoksin.

U slučaju kirurškog zahvata ili anestezije, potrebno je obavijestiti liječnika da uzimate Onduarpa.

Djeca i adolescenti

Primjena Onduarpa kod djece i adolescenata do 18 godina starosti se ne preporučuje.

Uzimanje drugih lijekova uz Onduarp

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali, ili biste mogli uzimati neke druge lijekove. Liječnik će možda promijeniti doze drugih lijekova ili primijeniti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prestati uzimati jedan od lijekova. Ovo se osobito odnosi na nastavku navedene lijekove koji se uzimaju istovremeno uz Onduarp:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije.
- Lijekovi koji mogu povišiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine "tablete za izmokravanje").
- ACE inhibitori, antagonist receptora angiotenzina II, inhibitori renina.
- NSAIL-i (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) i antibiotik trimetoprim.
- Rifampicin, Gospina trava.
- Lijekovi koji se primjenjuju u HIV/AIDS-u (npr. ritonavir) ili u liječenju gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol).
- Eritromicin (antibiotik).
- Diltiazem (lijek za srce).
- Simvastatin za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola.
- Rasilez, lijek koji se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka.

- Digoksin.

Kao i kod lijekova za snižavanje krvnog tlaka, učinak Onduarpa se može smanjiti kada uzimate NSAID-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Onduarp može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom za snižavanje krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi). Nadalje, niži krvni tlak može biti pogoršan uzimanjem alkohola, što se može manifestirati omaglicama prilikom ustajanja.

Uzimanje Onduarpa s hranom i pićem

Pogledajte dio 3.

Grejp i sok od grejpa se ne bi trebali uzimati tijekom primjene Onduarpa. Razlog za to je što grejp i sok od grejpa mogu dovesti do povećanja koncentracije djelatne tvari amlodipina u krvi kod nekih bolesnika te mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka Onduarpa.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Potrebno je obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam savjetovati prekid primjene Onduarpa prije početka trudnoće ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Onduarpa. Onduarp se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati teško oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojit. Onduarp se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojit, osobito ako je Vaša beba novorođenče ili je prijevremeno rođena.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije početka primjene bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu imati nuspojave kao što su nesvjestica, pospanost, omaglica, ili osjećaj vrtnje (vrtoglavica) tijekom liječenja visokog krvnog tlaka. Ako osjećate ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Onduarp sadrži sorbitol.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Onduarp

Uvijek uzimajte lijek točno prema uputama liječnika. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan. Izvadite Onduarp tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Možete uzimati Onduarp sa ili bez hrane. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije prelaziti jednu tabletu od 40 mg/5 mg

ili jednu tabletu od 40 mg/10 mg dnevno.

Ako uzmete više Onduarpa nego što biste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, ili u hitnu službu najbliže bolnice. Možda ćete imati niski krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca. Također su prijavljeni usporeni otkucaji srca, omaglica, smanjena bubrežna funkcija uključujući zatajenje bubrega, izraženi i produljeni niski krvni tlak uključujući šok i smrt.

Ako ste zaboravili uzeti Onduarp

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, te nastavite po redovnom režimu doziranja. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan primijenite redovitu dozu. **Ne uzimajte dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prekinete koristiti Onduarp

Važno je uzimati Onduarp svaki dan, dok Vam liječnik drugačije ne propiše. Ako imate dojam da je učinak Onduarpa prejak ili preslab, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Ako imate dodatna pitanja o primjeni ovog lijeka, upitajte liječnika ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

Poput svih lijekova, Onduarp može izazvati nuspojave, iako se one ne javljaju kod svih osoba.

Neke nuspojave mogu biti teške te zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah se javiti liječniku:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”, teška je infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela), vrlo brzo naticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu pogoditi do 1 na 1 000 osoba), ali izuzetno teške, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati fatalan ishod. Povećana učestalost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Onduarp.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili ukočenost ruku ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, bolovi u želucu (abdominalna bol), proljev, osjećaj mučnine, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsima, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1 000 osoba):

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, pospanost, nesvjestica, oštećenje živca u rukama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (poremećaj kože), crvenilo kože, osip, bol u leđima, bol u nogama, žurna potreba mokrenja tijekom noći, opće loše osjećanje (malaksalost), povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Sljedeće nuspojave su primijećene uz komponente telmisartan ili amlodipin te se također mogu pojaviti uz Onduarp:

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju samo telmisartan prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva (npr. upala grla, upala sinusa, obična prehlada), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), visoke vrijednosti kalija u krvi, nedostatak zraka, nadutost, pojačano znojenje, oštećenje bubrega uključujući naglo zatajivanje rada bubrega, povišene vrijednosti kreatinina.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, teškoće pri disanju, piskanje, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika s dijabetesom), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije*, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripi (na primjer bol mišića, opće loše osjećanje), smanjena koncentracija hemoglobina (protein u krvi), povišene vrijednosti kreatinina fosfokinaze u krvi.

* Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije i poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javio kod Japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Kod bolesnika koji su uzimali samo amlodipin prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 100 osoba):

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, promjena učestalosti stolice, gubitak kose, neuobičajene modrice i krvarenje (oštećenje crvenih krvnih stanica), promjena boje kože, pojačano znojenje, otežano mokrenje, povećana potreba za mokrenjem osobito noću, povećanje dojki u muškaraca, bolovi, porast težine, smanjenje težine.

Rijetke nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 1000 osoba):

Konfuzija.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 10 000 osoba):

Smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, tegobe pri disanju, hroptanje, otečenost lica i niski krvni tlak), povećane vrijednosti šećera u krvi, nekontrolirani pokreti grčenja ili trzanja, srčani udar, nepravilno kucanje srca, upala krvnih žila, upala gušterače, upala želučane sluznice (gastritis), upala jetre, žutilo kože (žutica), povišene vrijednosti jetrenih enzima sa žuticom, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), teške reakcije kože, koprivnjača (urtikarija), teške alergijske reakcije s erupcijama mjehurića po koži i membranama sluznice (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika, što uključuje i svaku nuspojavu koja nije unavedena u ovoj Uputi.

5. Kako čuvati Onduarp

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu Onduarp tabletu iz blistera tek neposredno prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što Onduarp sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i amlodipin.
Svaka tableta sadržava 40 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
- Pomoćne tvari su bezvodni koloidni silicijev dioksid, brilliant blue FCF (E133), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, prethodno geliran škrob, natrijev hidroksid, sorbitol (E420).

Kako Onduarp izgleda i sadržaj pakovanja

Onduarp 40 mg/5 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvoda A1 i logom tvrtke na drugoj strani.

Onduarp je dostupan u kutiji koja sadrži 28 tableta u aluminij/aluminij blisterima.

Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

Proizvođač

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

Za sve dodatne informacije o ovom lijeku, molimo, kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova Uputa je posljednji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Onduarp 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Onduarp i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Onduarp
3. Kako uzimati Onduarp
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Onduarp
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Onduarp i za što se koristi

Onduarp tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se nazivaju telmisartan i amlodipin. Obje ove tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka:

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti receptora angiotenzina II“. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i uzrokuje sužavanje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Telmisartan djeluje blokadom učinka angiotenzina II.
- Amlodipin pripada skupini lijekova koji se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin blokira ulazak kalcija u stijenke krvnih žila, što zaustavlja stezanje krvnih žila. To znači da obje ove djelatne tvari djeluju zajedno kako bi pomogle zaustaviti stezanje Vaših krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Onduarp se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka

- kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije adekvatno reguliran amlodipinom.
- kod odraslih bolesnika koji već primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete, a koji žele, radi lakšeg uzimanja, umjesto toga, uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitim organima i time povećavati rizik od teških događaja kao što su srčani udar, zatajenja srca ili bubrega, moždani udar ili sljepoća. Obično se simptomi visokog krvnog tlaka ne pojavljuju prije nego što dođe do oštećenja. Stoga je redovno mjerenje krvnog tlaka važno kako bismo znali je li u granicama normale.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Onduarp

Ne uzimajte Onduarp

- ako ste alergični na telmisartan ili amlodipin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na druge lijekove tipa dihidropiridina (jedan tip blokatora kalcijevih kanala).
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca (Također treba izbjegavati Onduarp u ranoj trudnoći - pogledajte odlomak „Budite posebno oprezni” i „Trudnoća“).
- ako imate teških problema s jetrom ili opstrukciju žuči (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura).

- ako patite od izrazito niskog krvnog tlaka (uključujući šok).
- ako patite od slabog minutnog volumena srca zbog teškog problema sa srcem.
- ako imate dijabetes mellitus ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se Rasilezom.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka primjene Onduarpa.

Budite posebno oprezni

Molimo, obavijestite liječnika ako imate ili ste imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplatacija bubrega.
- Suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenozu bubrežne arterije).
- Bolest jetre.
- Problemi sa srcem.
- Povišene vrijednosti aldosterona (što dovodi do zadržavanja vode i soli u tijelu uz poremećenu ravnotežu raznih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), vjerojatno uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili gubitka soli zbog terapije diureticima (»tablete za izmokravanje«), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja.
- Povišene vrijednosti kalija u krvi.
- Dijabetes.
- Suženje aorte (stenozu aorte).
- Bol u prsima povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pektoris).
- Srčani udar u roku posljednjih četiri tjedna.

Posavjetujte se s liječnikom prije nego počnete uzimati Onduarp:

- ako uzimate Rasilez, lijek koji se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka,
- ako uzimate digoksin.

U slučaju kirurškog zahvata ili anestezije, potrebno je obavijestiti liječnika da uzimate Onduarp.

Djeca i adolescenti

Primjena Onduarpa kod djece i adolescenata do 18 godina starosti se ne preporučuje.

Uzimanje drugih lijekova uz Onduarp

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali, ili biste mogli uzimati neke druge lijekove. Liječnik će možda promijeniti doze drugih lijekova ili primijeniti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prestati uzimati jedan od lijekova. Ovo se osobito odnosi na nastavku navedene lijekove koji se uzimaju istovremeno uz Onduarp:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije.
- Lijekovi koji mogu povišiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine "tablete za izmokravanje").
- ACE inhibitori, antagonist receptora angiotenzina II, inhibitori renina.
- NSAIL-i (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) i antibiotik trimetoprim.
- Rifampicin, Gospina trava.
- Lijekovi koji se primjenjuju u HIV/AIDS-u (npr. ritonavir) ili u liječenju gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol).
- Eritromicin (antibiotik).
- Diltiazem (lijek za srce).
- Simvastatin za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola.
- Rasilez, lijek koji se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka.

- Digoksin.

Kao i kod lijekova za snižavanje krvnog tlaka, učinak Onduarpa se može smanjiti kada uzimate NSAIL-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Onduarp može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom za snižavanje krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi). Nadalje, niži krvni tlak može biti pogoršan uzimanjem alkohola, što se može manifestirati omaglicama prilikom ustajanja.

Uzimanje Onduarpa s hranom i pićem

Pogledajte dio 3.

Grejp i sok od grejpa se ne bi trebali uzimati tijekom primjene Onduarpa. Razlog za to je što grejp i sok od grejpa mogu dovesti do povećanja koncentracije djelatne tvari amlodipina u krvi kod nekih bolesnika te mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka Onduarpa.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Potrebno je obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam savjetovati prekid primjene Onduarpa prije početka trudnoće ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Onduarpa. Onduarp se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati teško oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojit. Onduarp se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojit, osobito ako je Vaša beba novorođenče ili je prijevremeno rođena.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije početka primjene bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu imati nuspojave kao što su nesvjestica, pospanost, omaglica, ili osjećaj vrtnje (vrtoglavica) tijekom liječenja visokog krvnog tlaka. Ako osjećate ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Onduarp sadrži sorbitol.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Onduarp

Uvijek uzimajte lijek točno prema uputama liječnika. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan. Izvadite Onduarp tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Možete uzimati Onduarp sa ili bez hrane. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije prelaziti jednu tabletu od 40 mg/5 mg

ili jednu tabletu od 40 mg/10 mg dnevno.

Ako uzmete više Onduarpa nego što biste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, ili u hitnu službu najbliže bolnice. Možda ćete imati niski krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca. Također su prijavljeni usporeni otkucaji srca, omaglica, smanjena bubrežna funkcija uključujući zatajenje bubrega, izraženi i produljeni niski krvni tlak uključujući šok i smrt.

Ako ste zaboravili uzeti Onduarp

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, te nastavite po redovnom režimu doziranja. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan primijenite redovitu dozu. **Ne uzimajte** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prekinete koristiti Onduarp

Važno je uzimati Onduarp svaki dan, dok Vam liječnik drugačije ne propiše. Ako imate dojam da je učinak Onduarpa prejak ili preslab, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Ako imate dodatna pitanja o primjeni ovog lijeka, upitajte liječnika ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

Poput svih lijekova, Onduarp može izazvati nuspojave, iako se one ne javljaju kod svih osoba.

Neke nuspojave mogu biti teške te zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah se javiti liječniku:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”, teška je infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela), vrlo brzo naticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu pogoditi do 1 na 1000 osoba), ali izuzetno teške, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati fatalan ishod. Povećana učestalost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Onduarp.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili ukočenost ruku ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, bolovi u želucu (abdominalna bol), proljev, osjećaj mučnine, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsima, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, pospanost, nesvjestica, oštećenje živca u rukama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (poremećaj kože), crvenilo kože, osip, bol u leđima, bol u nogama, žurna potreba mokrenja tijekom noći, opće loše osjećanje (malaksalost), povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Sljedeće nuspojave su primijećene uz komponente telmisartan ili amlodipin te se također mogu pojaviti uz Onduarp:

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju samo telmisartan prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva (npr. upala grla, upala sinusa, obična prehlada), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), visoke vrijednosti kalija u krvi, nedostatak zraka, nadutost, pojačano znojenje, oštećenje bubrega uključujući naglo zatajivanje rada bubrega, povišene vrijednosti kreatinina.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, teškoće pri disanju, piskanje, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika s dijabetesom), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije*, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripi (na primjer bol mišića, opće loše osjećanje), smanjena koncentracija hemoglobina (protein u krvi), povišene vrijednosti kreatinina i fosfokinaze u krvi.

* Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije i poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javio kod Japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Kod bolesnika koji su uzimali samo amlodipin prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 100 osoba):

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, promjena učestalosti stolice, gubitak kose, neuobičajene modrice i krvarenja (oštećenje crvenih krvnih stanica), promjena boje kože, pojačano znojenje, otežano mokrenje, povećana potreba za mokrenjem osobito noću, povećanje dojki u muškaraca, bolovi, porast težine, smanjenje težine.

Rijetke nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 1000 osoba):

Konfuzija.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 10 000 osoba):

Smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, tegobe pri disanju, hroptanje, otečenost lica i niski krvni tlak), povećane vrijednosti šećera u krvi, nekontrolirani pokreti grčenja ili trzanja, srčani udar, nepravilno kucanje srca, upala krvnih žila, upala gušterače, upala želučane sluznice (gastritis), upala jetre, žutilo kože (žutica), povišene vrijednosti jetrenih enzima sa žuticom, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), teške reakcije kože, koprivnjača (urtikarija), teške alergijske reakcije s erupcijama mjehurića po koži i membranama sluznice (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika, što uključuje svaku nuspojavu koja nije unavedena u ovaj Uputi.

5. Kako čuvati Onduarp

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu Onduarp tabletu iz blistera tek neposredno prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što Onduarp sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i amlodipin.
Svaka tableta sadržava 40 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
- Pomoćne tvari su bezvodni koloidni silicijev dioksid, brilliant blue FCF (E133), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, prethodno geliran škrob, natrijev hidroksid, sorbitol (E420).

Kako Onduarp izgleda i sadržaj pakovanja

Onduarp 40 mg/10 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvođača A2 i logom tvrtke na drugoj strani.

Onduarp je dostupan u kutiji koja sadrži 28 tableta u aluminij/aluminij blisterima.

Ime i adresa nositelja odobrenja

za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

Proizvođač

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

Za sve dodatne informacije o ovom lijeku, molimo, kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova Uputa je posljednji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Onduarp i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Onduarp
3. Kako uzimati Onduarp
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Onduarp
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Onduarp i za što se koristi

Onduarp tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se nazivaju telmisartan i amlodipin. Obje ove tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka:

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti receptora angiotenzina II“. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i uzrokuje sužavanje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Telmisartan djeluje blokadom učinka angiotenzina II.
- Amlodipin pripada skupini lijekova koji se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin blokira ulazak kalcija u stijenke krvnih žila, što zaustavlja stezanje krvnih žila. To znači da obje ove djelatne tvari djeluju zajedno kako bi pomogle zaustaviti stezanje Vaših krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Onduarp se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka

- kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije adekvatno reguliran amlodipinom.
- kod odraslih bolesnika koji već primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete, a koji žele, radi lakšeg uzimanja, umjesto toga, uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitim organima i time povećavati rizik od teških događaja kao što su srčani udar, zatajenja srca ili bubrega, moždani udar ili sljepilo. Obično se simptomi visokog krvnog tlaka ne pojavljuju prije nego što dođe do oštećenja. Stoga je redovno mjerenje krvnog tlaka važno kako bismo znali je li u granicama normale.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Onduarp

Ne uzimajte Onduarp

- ako ste alergični na telmisartan ili amlodipin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na druge lijekove tipa dihidropiridina (jedan tip blokatora kalcijevih kanala).
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca (Također treba izbjegavati Onduarp u ranoj trudnoći - pogledajte odlomak „Budite posebno oprezni” i „Trudnoća“).

- ako imate teških problema s jetrom ili opstrukciju žuči (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura).
- ako patite od izrazito niskog krvnog tlaka (uključujući šok).
- ako patite od slabog minutnog volumena srca zbog teškog problema sa srcem.
- ako imate dijabetes melitus ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se Rasilezom.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka primjene Onduarpa.

Budite posebno oprezni

Molimo, obavijestite liječnika ako imate ili ste imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplatacija bubrega.
- Suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenoza bubrežne arterije).
- Bolest jetre.
- Problemi sa srcem.
- Povišene vrijednosti aldosterona (što dovodi do zadržavanja vode i soli u tijelu uz poremećenu ravnotežu raznih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), vjerojatno uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili gubitka soli zbog terapije diureticima (»tablete za izmokravanje«), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja.
- Povišene vrijednosti kalija u krvi.
- Dijabetes.
- Suženje aorte (stenoza aorte).
- Bol u prsima povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris).
- Srčani udar u roku posljednjih četiri tjedna.

Posavjetujte se s liječnikom prije nego počnete uzimati Onduarp:

- ako uzimate Rasilez, lijek koji se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka,
- ako uzimate digoksin.

U slučaju kirurškog zahvata ili anestezije, potrebno je obavijestiti liječnika da uzimate Onduarp.

Djeca i adolescenti

Primjena Onduarpa kod djece i adolescenata do 18 godina starosti se ne preporučuje.

Uzimanje drugih lijekova uz Onduarp

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali, ili biste mogli uzimati neke druge lijekove. Liječnik će možda promijeniti doze drugih lijekova ili primijeniti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prestati uzimati jedan od lijekova. Ovo se osobito odnosi na u nastavku navedene lijekove koji se uzimaju istovremeno uz Onduarp:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije.
- Lijekovi koji mogu povišiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štete kalij (pojedine "tablete za izmokravanje").
- ACE inhibitori, antagonist receptora angiotenzina II, inhibitori renina.
- NSAIL-i (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) i antibiotik trimetoprim.
- Rifampicin, Gospina trava.
- Lijekovi koji se primjenjuju u HIV/AIDS-u (npr. ritonavir) ili u liječenju gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol).
- Eritromicin (antibiotik).
- Diltiazem (lijek za srce).

- Simvastatin za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola.
- Rasilez, lijek koji se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka.
- Digoksin.

Kao i kod lijekova za snižavanje krvnog tlaka, učinak Onduarpa se može smanjiti kada uzimate NSAID-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Onduarp može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom za snižavanje krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi). Nadalje, niži krvni tlak može biti pogoršan uzimanjem alkohola, što se može manifestirati omaglicama prilikom ustajanja.

Uzimanje Onduarpa s hranom i pićem

Pogledajte dio 3.

Grejp i sok od grejpa se ne bi trebali uzimati tijekom primjene Onduarpa. Razlog za to je što grejp i sok od grejpa mogu dovesti do povećanja koncentracije djelatne tvari amlodipina u krvi kod nekih bolesnika te mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka Onduarpa.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Potrebno je obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam savjetovati prekid primjene Onduarpa prije početka trudnoće ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Onduarpa. Onduarp se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati teško oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojit. Onduarp se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojit, osobito ako je Vaša beba novorođenče ili je prijevremeno rođena.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije početka primjene bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu imati nuspojave kao što su nesvjestica, pospanost, omaglica, ili osjećaj vrtnje (vrtoglavica) tijekom liječenja visokog krvnog tlaka. Ako osjećate ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Onduarp sadrži sorbitol.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Onduarp

Uvijek uzimajte lijek točno prema uputama liječnika. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan. Izvadite Onduarp tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Možete uzimati Onduarp sa ili bez hrane. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije prelaziti jednu tabletu od 40 mg/5 mg ili jednu tabletu od 40 mg/10 mg dnevno.

Ako uzmete više Onduarpa nego što biste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, ili u hitnu službu najbliže bolnice. Možda ćete imati niski krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca. Također su prijavljeni usporeni otkucaji srca, omaglica, smanjena bubrežna funkcija uključujući zatajenje bubrega, izraženi i produljeni niski krvni tlak uključujući šok i smrt.

Ako ste zaboravili uzeti Onduarp

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, te nastavite po redovnom režimu doziranja. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan primijenite redovitu dozu. **Ne uzimajte** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prekinete koristiti Onduarp

Važno je uzimati Onduarp svaki dan, dok Vam liječnik drugačije ne propiše. Ako imate dojam da je učinak Onduarpa prejak ili preslab, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Ako imate dodatna pitanja o primjeni ovog lijeka, upitajte liječnika ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

Poput svih lijekova, Onduarp može izazvati nuspojave, iako se one ne javljaju kod svih osoba.

Neke nuspojave mogu biti teške te zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah se javiti liječniku:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”, teška je infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela), vrlo brzo naticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu pogoditi do 1 na 1000 osoba), ali izuzetno teške, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati fatalan ishod. Povećana učestalost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Onduarp.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili ukočenost ruku ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, bolovi u želucu (abdominalna bol), proljev, osjećaj mučnine, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsima, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, pospanost, nesvjestica, oštećenje živca u rukama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, neugoda u trbuhu, suhoća usta, egzem (poremećaj kože), crvenilo kože, osip, bol u leđima, bol u nogama, žurna potreba mokrenja tijekom noći, opće loše osjećanje (malaksalost), povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Sljedeće nuspojave su primijećene uz komponente telmisartan ili amlodipin te se također mogu pojaviti uz Onduarp:

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju samo telmisartan prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih putova (npr. upala grla, upala sinusa, obična prehlada), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), visoke vrijednosti kalija u krvi, nedostatak zraka, nadutost, pojačano znojenje, oštećenje bubrega uključujući naglo zatajivanje rada bubrega, povišene vrijednosti kreatinina.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, teškoće pri disanju, piskanje, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika s dijabetesom), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije*, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripi (na primjer bol mišića, opće loše osjećanje), smanjena koncentracija hemoglobina (protein u krvi), povišene vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi.

* Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije i poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javio kod Japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Kod bolesnika koji su uzimali samo amlodipin prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 100 osoba):

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, promjena učestalosti stolice, gubitak kose, neuobičajene modrice i krvarenje (oštećenje crvenih krvnih stanica), promjena boje kože, pojačano znojenje, otežano mokrenje, povećana potreba za mokrenjem osobito noću, povećanje dojki u muškaraca, bolovi, porast težine, smanjenje težine.

Rijetke nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 1000 osoba):

Konfuzija.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 10 000 osoba):

Smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, tegobe pri disanju, hroptanje, otečenost lica i niski krvni tlak), povećane vrijednosti šećera u krvi, nekontrolirani pokreti grčenja ili trzanja, srčani udar, nepravilno kucanje srca, upala krvnih žila, upala gušterače, upala želučane sluznice (gastritis), upala jetre, žutilo kože (žutica), povišene vrijednosti jetrenih enzima sa žuticom, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), teške reakcije kože, koprivnjača (urtikarija), teške alergijske reakcije s erupcijama mjehurića po koži i membranama sluznice (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika, što uključuje svaku nuspojavu koja nije unavedena u ovoj Uputi.

5. Kako čuvati Onduarp

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu Onduarp tabletu iz blistera tek neposredno prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što Onduarp sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i amlodipin.
Svaka tableta sadržava 80 mg telmisartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
- Pomoćne tvari su bezvodni koloidni silicijev dioksid, brilliant blue FCF (E133), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, prethodno geliran škrob, natrijev hidroksid, sorbitol (E420).

Kako Onduarp izgleda i sadržaj pakovanja

Onduarp 80 mg/5 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvođača A3 i logom tvrtke na drugoj strani.

Onduarp je dostupan u kutiji koja sadrži 28 tableta u aluminijskim blisterima i u kutiji koja sadrži 360 (4 x 90 x 1) tableta u aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

Proizvođač

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

Za sve dodatne informacije o ovom lijeku, molimo, kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova Uputa je posljednji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Onduarp i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Onduarp
3. Kako uzimati Onduarp
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Onduarp
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Onduarp i za što se koristi

Onduarp tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se nazivaju telmisartan i amlodipin. Obje ove tvari pomažu u kontroli visokog krvnog tlaka.

- Telmisartan pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti receptora angiotenzina II“. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i uzrokuje sužavanje krvnih žila, što dovodi do povišenja krvnog tlaka. Telmisartan djeluje blokadom učinka angiotenzina II.
- Amlodipin pripada skupini lijekova koji se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin blokira ulazak kalcija u stijenke krvnih žila, što zaustavlja stezanje krvnih žila. To znači da obje ove djelatne tvari djeluju zajedno kako bi pomogle zaustaviti stezanje Vaših krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Onduarp se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka

- kod odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije adekvatno reguliran amlodipinom.
- kod odraslih bolesnika koji već primjenjuju telmisartan i amlodipin kao zasebne tablete, a koji žele, radi lakšeg uzimanja, umjesto toga, uzimati jednake doze lijekova u jednoj tableti.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile različitim organima i time povećavati rizik od teških događaja kao što su srčani udar, zatajenja srca ili bubrega, moždani udar ili sljepoća. Obično se simptomi visokog krvnog tlaka ne pojavljuju prije nego što dođe do oštećenja. Stoga je redovno mjerenje krvnog tlaka važno kako bismo znali je li u granicama normale.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Onduarp

Ne uzimajte Onduarp

- ako ste alergični na telmisartan ili amlodipin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na druge lijekove tipa dihidropiridina (jedan tip blokatora kalcijevih kanala).
- ako ste trudni dulje od 3 mjeseca (Također treba izbjegavati Onduarp u ranoj trudnoći - pogledajte odlomak „Budite posebno oprezni” i „Trudnoća“).

- ako imate teških problema s jetrom ili opstrukciju žuči (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura).
- ako patite od izrazito niskog krvnog tlaka (uključujući šok).
- ako patite od slabog minutnog volumena srca zbog teškog problema sa srcem.
- ako imate dijabetes mellitus ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se Rasilezom.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka primjene Onduarpa.

Budite posebno oprezni

Molimo, obavijestite liječnika ako imate ili ste imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplatacija bubrega.
- Suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega (stenoza bubrežne arterije).
- Bolest jetre.
- Problemi sa srcem.
- Povišene vrijednosti aldosterona (što dovodi do zadržavanja vode i soli u tijelu uz poremećenu ravnotežu raznih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), vjerojatno uslijed dehidracije (prekomjerni gubitak vode iz tijela) ili gubitka soli zbog terapije diureticima (»tablete za izmokravanje«), prehrane s malim udjelom soli, proljeva, ili povraćanja.
- Povišene vrijednosti kalija u krvi.
- Dijabetes.
- Suženje aorte (stenoza aorte).
- Bol u prsima povezana sa srcem u stanju mirovanja ili uz minimalan napor (nestabilna angina pectoris).
- Srčani udar u roku posljednjih četiri tjedna.

Posavjetujte se s liječnikom prije nego počnete uzimati Onduarp:

- ako uzimate Rasilez, lijek koji se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka,
- ako uzimate digoksin.

U slučaju kirurškog zahvata ili anestezije, potrebno je obavijestiti liječnika da uzimate Onduarp.

Djeca i adolescenti

Primjena Onduarpa kod djece i adolescenata do 18 godina starosti se ne preporučuje.

Uzimanje drugih lijekova uz Onduarp

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali, ili biste mogli uzimati neke druge lijekove. Liječnik će možda promijeniti doze drugih lijekova ili primijeniti druge mjere opreza. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prestati uzimati jedan od lijekova. Ovo se osobito odnosi na u nastavku navedene lijekove koji se uzimaju istovremeno uz Onduarp:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje određenih tipova depresije.
- Lijekovi koji mogu povišiti vrijednosti kalija u krvi kao što su zamjenske soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (pojedine "tablete za izmokravanje").
- ACE inhibitori, antagonist receptora angiotenzina II, inhibitori renina.
- NSAID-i (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) i antibiotik trimetoprim.
- Rifampicin, Gospina trava.
- Lijekovi koji se primjenjuju u HIV/AIDS-u (npr. ritonavir) ili u liječenju gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol).
- Eritromicin (antibiotik).
- diltiazem (lijek za srce).

- Simvastatin za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola.
- Rasilez, lijek koji se primjenjuje u liječenju visokog krvnog tlaka.
- Digoksin.

Kao i kod lijekova za snižavanje krvnog tlaka, učinak Onduarpa se može smanjiti kada uzimate NSAIL-e (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Onduarp može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova s potencijalom za snižavanje krvnog tlaka (npr. baklofen, amifostin, neuroleptici, ili antidepresivi). Nadalje, niži krvni tlak može biti pogoršan uzimanjem alkohola, što se može manifestirati omaglicama prilikom ustajanja.

Uzimanje Onduarpa s hranom i pićem

Pogledajte dio 3.

Grejp i sok od grejpa se ne bi trebali uzimati tijekom primjene Onduarpa. Razlog za to je što grejp i sok od grejpa mogu dovesti do povećanja koncentracije djelatne tvari amlodipina u krvi kod nekih bolesnika te mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka Onduarpa.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Potrebno je obavijestiti liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vam savjetovati prekid primjene Onduarpa prije početka trudnoće ili čim saznate da ste trudni, te će Vam preporučiti drugi lijek umjesto Onduarpa. Onduarp se ne preporučuje u ranoj trudnoći, te se ne smije primjenjivati kada ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati teško oštećenje bebe kada se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Onduarp se ne preporučuje majkama koje doje, a liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti, osobito ako je vaša beba novorođenče ili je prijevremeno rođena.

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije početka primjene bilo kojeg lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu imati nuspojave kao što su nesvjestica, pospanost, omaglica, ili osjećaj vrtnje (vrtoglavica) tijekom liječenja visokog krvnog tlaka. Ako osjećate ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Onduarp sadrži sorbitol.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Onduarp

Uvijek uzimajte lijek točno prema uputama liječnika. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan. Izvadite Onduarp tabletu iz blistera neposredno prije primjene.

Možete uzimati Onduarp sa ili bez hrane. Tablete se gutaju s malo vode ili drugog bezalkoholnog pića.

Ako imate poremećenu funkciju jetre, uobičajena doza ne smije prelaziti jednu tabletu od 40 mg/5 mg ili jednu tabletu od 40 mg/10 mg dnevno.

Ako uzmete više Onduarpa nego što biste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku, ili u hitnu službu najbliže bolnice. Možda ćete imati niski krvni tlak ili ubrzane otkucaje srca. Također su prijavljeni usporeni otkucaji srca, omaglica, smanjena bubrežna funkcija uključujući zatajenje bubrega, izraženi i produljeni niski krvni tlak uključujući šok i smrt.

Ako ste zaboravili uzeti Onduarp

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite, te nastavite po redovnom režimu doziranja. Ako ne uzmete tabletu jedan dan, sljedeći dan primijenite redovitu dozu. **Ne uzimajte** dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prekinete koristiti Onduarp

Važno je uzimati Onduarp svaki dan, dok Vam liječnik drugačije ne propiše. Ako imate dojam da je učinak Onduarpa prejak ili preslab, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Ako imate dodatna pitanja o primjeni ovog lijeka, upitajte liječnika ili ljekarnika.

4. Moguće nuspojave

Poput svih lijekova, Onduarp može izazvati nuspojave, iako se one ne javljaju kod svih osoba.

Neke nuspojave mogu biti teške te zahtijevati trenutno medicinsko zbrinjavanje:

Ako primijetite neke od sljedećih simptoma, potrebno je odmah se javiti liječniku:

Sepsa* (često se naziva “trovanje krvi”, teška je infekcija s upalnom reakcijom cijelog tijela), vrlo brzo naticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu pogoditi do 1 na 1000 osoba), ali izuzetno teške, te bolesnici moraju prekinuti s primjenom lijeka i trenutno se javiti liječniku. Ako se ovi učinci ne liječe, mogu imati fatalan ishod. Povećana učestalost sepse je primijećena samo uz telmisartan, ali ne može se isključiti za Onduarp.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Omaglica, otečenost gležnjeva (edem)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Pospanost, migrena, glavobolja, trnci ili ukočenost ruku ili stopala, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporeni otkucaji srca, palpitacije (osjećaj lupanja srca), niski krvni tlak (hipotenzija), omaglica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija), crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, bolovi u želucu (abdominalna bol), proljev, osjećaj mučnine, svrbež, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, nesposobnost postizanja erekcije, slabost, bol u prsima, umor, otečenost (edem), povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Infekcija mokraćnog mjehura, osjećaj tuge (depresija), osjećaj tjeskobe, pospanost, nesvjestica, oštećenje živca u rukama ili stopalima, smanjen osjet dodira, poremećaj okusa, drhtanje, povraćanje, povećane desni, nelagoda u trbuhu, suhoća usta, ekcem (poremećaj kože), crvenilo kože, osip, bol u leđima, bol u nogama, žurna potreba mokrenja tijekom noći, opće loše osjećanje (malaksalost), povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi.

Sljedeće nuspojave su primijećene uz komponente telmisartan ili amlodipin te se također mogu pojaviti uz Onduarp:

Telmisartan

Kod bolesnika koji uzimaju samo telmisartan prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva (npr. upala grla, upala sinusa, obična prehlada), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), visoke vrijednosti kalija u krvi, nedostatak zraka, nadutost, pojačano znojenje, oštećenje bubrega uključujući naglo zatajivanje rada bubrega, povišene vrijednosti kreatinina.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

Povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. osip, svrbež, teškoće pri disanju, piskanje, otečenost lica i niski krvni tlak), niske razine šećera u krvi (kod bolesnika s dijabetesom), oštećeni vid, ubrzano kucanje srca, želučane tegobe, poremećaj jetrene funkcije*, koprivnjača (urtikarija), medikamentni osip, upala tetiva, bolest slična gripi (na primjer bol mišića, opće loše osjećanje), smanjena koncentracija hemoglobina (protein u krvi), povišene vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi.

* Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije i poremećaja jetre iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s telmisartanom se javio kod Japanskih bolesnika. Japanski bolesnici će vjerojatno češće imati ove nuspojave u odnosu na ostale bolesnike.

Amlodipin

Kod bolesnika koji su uzimali samo amlodipin prijavljene su sljedeće nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 100 osoba):

Promjene raspoloženja, oštećeni vid, šum u ušima, nedostatak zraka, kihanje/curenje nosa, promjenaučestalosti stolice, gubitak kose, neuobičajene modrice i krvarenje (oštećenje crvenih krvnih stanica), promjena boje kože, pojačano znojenje, otežano mokrenje, povećana potreba za mokrenjem osobito noću, povećanje dojki u muškaraca, bolovi, porast težine, smanjenje težine.

Rijetke nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 1000 osoba):

Konfuzija.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu pogoditi do 1 na 10 000 osoba):

Smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), niski broj trombocita (trombocitopenija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, tegobe pri disanju, hroptanje, otečenost lica i niski krvni tlak), povećane vrijednosti šećera u krvi, nekontrolirani pokreti grčenja ili trzanja, srčani udar, nepravilno kucanje srca, upala krvnih žila, upala gušterače, upala želučane sluznice (gastritis), upala jetre, žutilo kože (žutica), povišene vrijednosti jetrenih enzima sa žuticom, brzo oticanje kože i sluznice (angioedem), teške reakcije kože, koprivnjača (urtikarija), teške alergijske reakcije s erupcijama mjehurića po koži i membranama sluznice (eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), pojačana osjetljivost kože na sunce.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika, što uključuje svaku nuspojavu koja nije unavedena u ovoj Uputi.

5. Kako čuvati Onduarp

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Izvadite Vašu Onduarp tabletu iz blistera tek neposredno prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što Onduarp sadrži

- Djelatne tvari su telmisartan i amlodipin.
Svaka tableta sadržava 80 mg telmisartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
- Pomoćne tvari su bezvodni koloidni silicijev dioksid, brilliant blue FCF (E133), crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), magnezijev stearat, kukuruzni škrob, meglumin, mikrokristalična celuloza, povidon K25, prethodno geliran škrob, natrijev hidroksid, sorbitol (E420).

Kako Onduarp izgleda i sadržaj pakovanja

Onduarp 80 mg/10 mg tablete su dvoslojne, plavo-bijele tablete ovalnog oblika, s utisnutom oznakom proizvođača A4 i logom tvrtke na drugoj strani.

Onduarp je dostupan u kutiji koja sadrži 28 tableta u aluminijskim blisterima i u kutiji koja sadrži 360 (4 x 90 x 1) tableta u aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

Proizvođač

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

Za sve dodatne informacije o ovom lijeku, molimo, kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova Uputa je posljednji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na *web* stranici Europske agencije za lijekove (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.